

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 136

Contribution à l'étude
du
Traitement du Cancer
par les sels de plomb

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 17 Février 1933

PAR

Pierre-Bernard-Henri CARRÈRE

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à MONT-DE-MARSAN (Landes), le 7 juin 1906.

Examineurs de la Thèse	}	MM. CHAVANNAZ, professeur.....	Président.
		CREYX, professeur.....	Juges.
		MURATET, professeur.....	
		JEANNENEY, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR

6, Place Saint-Christoly

1933



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932 - 1933. — N° 136

Contribution à l'étude
du
Traitement du Cancer
par les sels de plomb

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 17 Février 1933

PAR

Pierre-Bernard-Henri CARRÈRE

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à MONT-DE-MARSAN (Landes), le 7 juin 1906.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CHAVANNAZ, professeur.....	} <i>Président.</i>	
		CREYX, professeur.....		
		MURATET, professeur.....		} <i>Juges.</i>
		JEANNENEY, agrégé.....		

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR
6, Place Saint-Christoly

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGES, AUCHÉ, SELLIER.

PROFESSEURS

MM.	MM.
Clinique médicale..... MAURIAC.	Zoologie et parasitologie..... MANDOUL.
id..... CASSAET.	Médecine expérimentale..... DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale..... CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique..... TEULIÈRES.
id..... BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie... ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales... CARLES.	Clinique gynécologique..... GUYOT.
Clinique d'accouchements..... ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants... CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique. SABRAZES.	Chimie biologique et médicale..... DELAUNAY.
Anatomie..... VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique... SIGALAS.
Anatomie générale et histologie..... G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques BONNIN.
Physiologie..... PACHON.	Cliniques des malad. cutanées et syphilitiques PETGES.
Hygiène..... LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires. DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie..... LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales. ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic. RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie..... PORTMANN.
Chimie..... CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée..... LABAT.
Botanique et matière médicale..... BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.. GREYX.
Pharmacie..... DUPOUY.	Clinique dentaire..... CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.
Anatomie..... DUBECQ.	Chirurgie générale..... PAPIN.
id..... DUFOUR.	id..... JEANNENEY.
Physiologie..... FABRE.	id..... CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles..... R. SIGALAS.	id..... LOUBAT.
Médecine générale..... N.	Obstétrique..... PERY.
id..... AUBERTIN.	id..... RIVIÈRE.
id..... DAMADE.	Ophtalmologie..... BEAUVIEUX.
id..... PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie..... JOULIA.
id..... DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie. VITTE.
Maladies mentales..... PERRENS.	

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.	MM.
Médecine opératoire..... PAPIN.	Puériculture..... FAUGÈRE.
Physiologie..... FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac.. GOLSE.
Accouchements..... PERY.	Zoologie et parasitologie..... R. SIGALAS.
Ophtalmologie.....	MM. CABANNES.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.	
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON.	
id..... Clinique dentaire.....	DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A MA GRAND-MERE

Avec mon immense affection et ma
profonde reconnaissance pour tout ce
qu'elle a fait pour moi.

A MON PERE

Faible témoignage de mon amour filial
pour celui qui sut être, au cours de
mes études, un guide et un ami. Tu res-
teras pour moi, dans la nouvelle vie qui
débute, l'exemple qu'il faut suivre,
l'idéal qu'il faut atteindre.

A MA SOEUR

A MA FIANCEE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'EXTERNAT

A MES CAMARADES DE L'ASSOCIATION GENERALE
DES ETUDIANTS

A MES CAMARADES DU BORDEAUX-ETUDIANTS-CLUB

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS FOURNIER

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse. Qu'il veuille trouver ici l'expres-
sion de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR M. GRELLIER

Qui nous a conseillé au cours de ce
travail, et auquel nous devons la plu-
part de nos essais. Nous l'assurons de
notre gratitude.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES MAITRES D'EXTERNAT DES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAVANNAZ

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHER

MONSIEUR LE PROFESSEUR SABRAZÈS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PÉRY

MONSIEUR LE PROFESSEUR CASSAËT

MONSIEUR LE DOCTEUR PHILIP

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. JEANNENEY

*Chirurgien des Hôpitaux,
Chirurgien adjoint du Centre régional contre le Cancer,
Membre correspondant de la Société de chirurgie de Paris,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.*

En témoignage de vive gratitude pour
son accueil si cordial et les conseils qu'il
nous a prodigués au cours de ce travail.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. CHAVANNAZ

*Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chirurgien chef du Centre régional contre le Cancer,
Correspondant national de l'Académie de Médecine
et de la Société de Chirurgie de Paris,
Officier de la Légion d'honneur,
Décoré de la Médaille interalliée et de la Médaille de Victoire,
Officier de l'Instruction publique.*

MON CHER MAÎTRE,

L'année d'externe passée dans votre service restera le souvenir le plus cher de mes études. Le meilleur de mes connaissances chirurgicales, c'est à vous que je le dois. Je n'oublierai jamais la bienveillance que vous m'avez toujours témoignée et dont vous me donnez une nouvelle preuve ce soir en me faisant le grand honneur de présider ma thèse : je vous en remercie de tout cœur.

Contribution à l'étude
du
Traitement du Cancer
par les sels de plomb

INTRODUCTION

« Si le médecin du Centre anticancéreux a la satisfaction d'enregistrer des guérisons de plus en plus fréquentes au fur et à mesure du perfectionnement des techniques chirurgicales et radio ou radiumthérapiques, il est trop souvent condamné, d'autre part, à assister à l'évolution progressive et fatale des néoformations dans l'impossibilité absolue où il se trouve de les enrayer. » (Auguste Lumière, *Cancer maladie des cicatrices.*)

L'amélioration des procédés actuels semble avoir une limite que l'on est bien près d'atteindre : l'exérèse, le curage ganglionnaire ne peuvent être pratiqués d'une façon plus large, et la pénétration des rayons ne paraît guère pouvoir être poussée davantage. C'est pour cela que nous avons voulu diriger nos investigations vers l'étude d'un traitement médical du cancer, traitement susceptible d'être perfectionné, amélioré, par les recherches futures qui le rendront certainement plus efficace qu'il ne l'est aujourd'hui.

Parmi les divers corps chimiques employés à cet effet : sélénium, quinine, palladium, mésothorium, cuivre, cérium, magnésium, fer, rubidium ou manganèse, qui ont fait l'objet de nombreuses communications tant à l'Académie de médecine que dans diverses sociétés de thérapeutiques, nous avons choisi un métal sur lequel de nombreuses expérimentations ont été faites, âprement combattu, non moins énergiquement défendu et qui fait encore de nos jours l'objet de nombreuses controverses.

Dans cette thèse, nous nous sommes efforcé de grouper les principaux travaux et les diverses observations qui ont été publiées aussi bien en France qu'à l'étranger sur le traitement des tumeurs cancéreuses par le plomb. C'est en toute impartialité que nous avons étudié les résultats obtenus par les divers sels et dérivés du plomb, et notamment par le fumarate qu'il nous a été permis d'expérimenter depuis 1930 au Centre anticancéreux de Bordeaux et dans divers services hospitaliers.

Nous avons pensé que devant le problème pathogénique du cancer, devant la complexité de ce mal qui, par ses formes multiples, devient de jour en jour plus grande, il n'était pas inutile de rappeler les divers essais de chimiothérapie saturnine. Si le traitement chirurgical, le radium, la radiothérapie nous paraissent, au début, les seuls traitements de choix, vraiment efficaces, nous estimons que plus tard, lorsque l'extension de la tumeur, ses métastases envahissantes auront rendu insuffisantes l'intervention du chirurgien et celle du radiologue, il ne faut pas néanmoins négliger le malade. Il faut alors chercher à le soulager, à diminuer la marche ascendante de la tumeur par les derniers moyens que notre faible science laisse encore entre nos mains.

Nous pensons que ces traitements médicaux, sans parler du rôle moral qu'ils peuvent exercer sur le malade, peuvent, s'ils sont appliqués avec science et patience, permettre au médecin de prolonger la vie de bien des malheureux en leur épargnant le désespoir d'assister « abandonnés et impuissants à leur inexorable destinée ».

Malgré les nombreuses difficultés auxquelles nous nous sommes heurté, nous sommes arrivé à grouper un certain nombre d'observations de malades traités par le fumarate de plomb, quelques-uns depuis près de quatre ans. Pour certaines tumeurs, nous apportons le diagnostic anatomo-pathologique; pour d'autres, nous avons dû nous contenter d'un diagnostic clinique complété par la radio ou le laboratoire.

Nous remercions tous ceux qui ont bien voulu nous faire confiance en nous donnant des malades, et plus particulièrement notre Maître M. le Professeur Chavannaz, et M. le Professeur agrégé Jeanneney, chirurgien chef et chirurgien adjoint du Centre anticancéreux de Bordeaux.

Les cas auxquels nous nous sommes adressé étaient désespérés, c'est-à-dire inopérables, et inaccessibles aux rayons. Le travail que nous présentons aujourd'hui aurait mérité une étude plus approfondie, s'échelonnant sur de nombreuses années de recherches. Les mois trop écourtés de scolarité médicale ne nous ont pas permis de présenter une étude complète. Nous nous proposons de la prolonger plus tard.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

C'est par voie externe que le plomb paraît avoir été employé pour la première fois. Galien, déjà, préconisait l'application sur les ulcérations cancéreuses de différents sels de plomb dont il donne des formules savantes. Thomas Goulard (1697-1784), médecin conseiller du Roy, professeur démonstrateur royal en chirurgie et démonstrateur d'anatomie au Collège de médecine, écrit, dans son traité *Œuvres de chirurgie* : « Ce n'est pas une chose nouvelle d'appliquer une préparation de plomb sur les cancers ulcérés; personne n'ignore qu'elle ne soit extrêmement recommandée, et cette considération semble l'indiquer pour les cancers occultes, surtout dans leur commencement »; et il fait suivre 9 observations très intéressantes et judicieuses de guérisons de cancer. Cette méthode fut, par la suite, abandonnée, et il faut remonter à notre époque pour la voir de nouveau étudiée et expérimentée. Nous ne voulons cependant pas passer sous silence le nom d'un ancien maître de notre Faculté : le professeur Demons (1842-1920), dont les élèves ont en mémoire la formule de « pommade fondante » qu'il ordonnait de temps en temps à sa consultation (iodure de plomb, camphre, laudanum, belladone et axonge) dans les néoformations avancées.

Mais c'est à Keyser, N. Wassermann et A. Wassermann que revient le mérite d'avoir utilisé rationnellement les métaux et notamment le plomb dans la cure des tumeurs malignes. Neuberg, Gaspari, H. Löhe les suivirent; les résultats ayant été peu nets, le plomb fut abandonné peu à peu

chez l'homme, mais il reste cependant à la base des recherches expérimentales. C'est ainsi qu'en 1920, Morax et Pierre Girard montrent « qu'il est possible de réaliser sur les tissus vivants et vasculaires des endosmoses électriques, au cours desquelles glissent dans les interstices cellulaires, sous l'action d'une différence de potentiel, des solutions d'électrolytes contenant des ions actifs au point de vue de l'électrisation d'absorption » et que, en 1922, Borrel, de Coulon et Boez font pénétrer du plomb, par ce procédé d'ionothérapie électrique, dans de nombreuses tumeurs malignes chez les rats. Les résultats obtenus furent excellents et confirmés plus tard par Pierre Girard.

Reding et Slosse utilisèrent le sous-acétate et l'iodure de plomb chez l'homme dans des tumeurs inopérables avec quelques résultats. A la même époque, en 1923, le professeur agrégé Duroux, de Lyon, essaya le plomb localement et sous forme colloïdale en injection intraveineuse.

Mais le retour du plomb au premier plan de la thérapeutique anticancéreuse est réellement dû aux travaux de Blair Bell et de l'Ecole anglaise de Liverpool. De l'ensemble de leurs recherches il ressort que ce métal a sur le développement cellulaire une influence non pas spécifique (d'autres métaux en ont une à un autre degré), mais particulière.

L'idée directrice qui a servi de point de départ aux recherches qu'ils ont entreprises est que la cellule néoplasique est un élément ayant subi un processus de réversion qui l'a ramené à un type cellulaire embryonnaire, tout à fait analogue à celui de la cellule épithéliale du chorion, élément qui est doué d'un pouvoir d'invasion et d'érosion des vaisseaux pour assurer sa nutrition. Par sa structure, ses fonctions et sa composition chimique, l'épithélium chorionique ressemble aux cellules néoplasiques; il a aussi les mêmes affinités toxicologiques. Or, le plomb exerce une action spéciale sur l'épithélium chorionique d'où l'indication de son emploi contre la cellule cancéreuse.

Il expérimente sur des malades, de novembre 1920 à

novembre 1925, et en 1926 il publie une première statistique sur 227 cas traités par le plomb colloïdal :

Malades morts avant la fin du traitement du fait de leur tumeur.....	50
Malades morts avant la fin du traitement d'affections intercurrentes	3
Malades morts après le traitement (dont deux de néphrite saturnine aiguë).....	106
Malades morts par suite de la destruction intensive de la tumeur par le plomb.....	4
Cas trop récents pour qu'on puisse les juger.	14
Malades ayant refusé le traitement complet, mais menant une vie normale.....	9
Malades chez lesquels le développement de la tumeur a été complètement arrêté.....	10
Malades présumés guéris.....	31
TOTAL DES CAS.....	227

Cette statistique donnait au total 18 p. 100 de cancéreux présumés guéris ou en voie de guérison. A l'heure actuelle, sur les 31 malades présumés guéris, 29 le restent, les deux autres sont morts d'affection intercurrente sans récidence de leur cancer.

En 1929, Blair Bell a publié une nouvelle statistique; elle porte sur 500 cas, toujours traités par le plomb colloïdal : 50 cas ont guéri complètement, soit 10 p. 100.

Ces deux statistiques donnent une moyenne de 14 p. 100.

A la suite de ces travaux, de nombreuses expérimentations ont été faites avec diverses préparations de plomb.

Knox, sur 40 malades, a observé 4 guérisons, 2 améliorations temporaires et 34 morts.

Thomson (Birmingham), d'octobre 1926 à juin 1928, sur 55 malades, a vu 2 guérisons, 3 arrêts du processus cancéreux, 10 améliorations et 40 morts.

Cunningham cite en détail deux cas de guérison complète

de malades traités par le plomb et dont la tumeur avait fait l'objet d'un examen histologique, notamment : un cancer du sein inopérable : carcinome. Cicatrisation en quinze jours, disparition de la tumeur en six semaines; biopsie; tissu conjonctif. Guérison confirmée cinq ans après, deux grossesses avec allaitement.

F. Fitz (William), avec une solution d'iodure de plomb n'a pas observé de réaction importante, mais il a pu noter l'arrêt de l'extension de la tumeur chez quelques malades.

Craver et Stone ont traité en onze mois, au Memorial Hospital de New-York, 21 malades : dans 7 cas, amélioration très nette, surtout dans les tumeurs du sein, et 2 guérisons.

A. F. Food (de Bristol) a employé le plomb colloïdal dans des cancers inopérables et a eu des améliorations impressionnantes.

Hume, sur 13 cas, n'a eu aucun résultat.

Simson a eu une guérison sur 19 malades.

Stanley Wyard, toujours avec le plomb colloïdal, n'a obtenu qu'une amélioration sur 58 cas; il a vu deux malades mourir d'urémie.

Lœwy et Loiseleur, avec l'oxyde de plomb colloïdal associé au glycogène, ont obtenu l'arrêt de l'extension de la tumeur dans 4 cas sur 21.

Tilman a obtenu des résultats analogues.

Carter Wood, de l'Institut Columbia de New-York, conclut à une action certaine du plomb qu'il emploie surtout associé à la radiothérapie. Feci (Parme, 1929) emploie également le plomb associé à la radiothérapie.

Roffo et Calcagno (de Buenos-Ayres) ayant employé des doses de plomb trop fortes ont eu des intoxications mortelles.

Jona a vu des améliorations passagères chez des malades désespérés.

Enfin, le professeur Duroux, de Lyon, et son élève Chevalier ont publié, en 1930, 21 observations de malades traités par le plomb : 2 guérisons et 4 améliorations; ces derniers malades sont toujours en traitement.

Pour terminer ce rapide exposé historique du plomb dans la thérapeutique anticancéreuse, nous avons dressé le tableau suivant, qui nous permet ainsi d'établir le bilan des cas publiés jusqu'à ce jour sur la chimiothérapie saturnine :

Auteurs.	Nombre de cas.	Guérisons vraies.
Blair Bell	500	50
Knox	40	4
Thomson	55	2
Simson	19	1
Craver et Stone	21	2
Duroux et Chevalier.....	21	2
TOTAL.....	635	59

CHAPITRE II

PRINCIPALES PREPARATIONS PLOMBIQUES PLOMB COLLOIDAL — SELS DE PLOMB

I. — Plomb colloïdal.

Il a été surtout employé par Blair Bell. Après de nombreuses recherches, l'école de Liverpool emploie une suspension colloïdale obtenue électriquement par la méthode de Bredig, qui consiste à provoquer l'arrachement du métal entre 2 électrodes plongeant dans une solution appropriée. Cette suspension est réalisée en milieu aqueux additionné de 0,5/100 de gélatine et 0,027/100 de chlorure de calcium. Le produit est centrifugé pour éviter qu'il ne contienne des particules dépassant $0,3\ \mu$; il est rendu hypertonique par addition de NaCl (2/100), de KCl (0,05/100) et, enfin, stérilisé par le chauffage. En modifiant légèrement la technique et en ajoutant 2/100 de gélatine au lieu de 0,5/100, on obtient un produit semi-solide, qui stérilisé, reste stable presque indéfiniment et qu'il suffit de chauffer au bain-marie avant l'utilisation.

De nombreux auteurs anglo-saxons ont eu recours au plomb colloïdal de Blair Bell, mais ont varié sa préparation. Par exemple, Stone et Cramer suppriment la gélatine et diminuent le taux de la suspension métallique.

Jona (de Sydney) utilise un polycolloïde de plomb-bismuth et plomb cuivre combiné à des hématies de mouton, de bœuf ou du malade lui-même dans du sérum isotonique.

Waters, Colston et Gay, à la suite des travaux de Pfahler

et Widmann, ont utilisé une solution de plomb colloïdal additionnée de dextrose, le mélange étant saturé avec un courant d'azote.

En Italie, Bianchi, Donati, Lombardo, Possati, ont expérimenté le plomb colloïdal électrique préparé par Lorenzini et Ganassini et additionné d'hyposulfite de soude; ils emploient ce dernier corps pour deux raisons : tout d'abord, à cause de son pouvoir anticoagulant et, ensuite, comme antitoxique vis-à-vis du plomb.

Duroux et Chevalier, de Lyon, ont expérimenté une solution colloïdale obtenue électriquement et contenant 0,16 p. 100 de plomb en suspension dans le glycocholate de soude; cette solution, « complètement exempte de sels de plomb, possède le dichroïsme des colloïdes et a une stabilité suffisante; après plusieurs mois de préparation, elle présente à l'ultra-microscope les mouvements browniens caractéristiques. »

On a essayé la voie chimique pour obtenir le plomb colloïdal, mais on n'a jamais pu obtenir que des composés plus ou moins toxiques et inutilisables; le plomb colloïdal électrique a seul été utilisé, soit obtenu par la méthode de Bredig, dont nous avons parlé précédemment; soit pour la nouvelle méthode de E. Fouard, qui consiste à provoquer l'électrolyse d'un sel du métal dans une solution très pure d'amylose. Dans des conditions bien déterminées d'intensité du courant et de concentration de la solution, avec des électrodes insolubles, il se produit un sol amylométallique ayant toutes les propriétés des solutions colloïdales. Cet hydrosol est susceptible d'être modifié et purifié et il possède une longue durée de conservation : à l'état de floculat, une simple chauffe vers 80 degrés, après un laps de temps quelconque, reconstitue l'état colloïdal de la préparation initiale.

Cette forme de préparation de plomb colloïdal a été vivement critiquée; on lui a reproché son manque de stabilité, la possibilité des chocs qu'elle pouvait occasionner et surtout sa grande toxicité, dont nous reparlerons dans un autre cha-

pitre. Aussi de nombreux auteurs lui ont préféré les sels de plomb, qui leur paraissaient moins toxiques que le plomb.

II. — Sels de plomb.

Ces sels furent employés soit :

- 1° par voie externe : pommades, poudres, ionisation;
- 2° par voie interne : injections intramusculaires ou intraveineuses, ou voie buccale.

1° VOIE EXTERNE.

C'est celle qui fut surtout utilisée autrefois; mais de nos jours Duroux se sert dans les cancers ulcérés de la peau ou du sein, sur les récidives inopérables et dans les adénopathies néoplasiques volumineuses et douloureuses de la pommade suivante :

Acétate de plomb	4 g.
Sous-nitrate de bismuth	4 g.
Vaseline	80 g.
Lanoline	20 g.

Il substitue parfois le carbonate de bismuth au sous-nitrate de bismuth. Cette pommade est calmante, non toxique, le pansement peut être renouvelé souvent, et : « dans certains cas, on est surpris de noter une amélioration des contours de la plaie, dont l'induration paraît avoir diminuée; les bourgeons néoplasiques sont moins exubérants, et la sécrétion de la plaie est amoindrie. » Au milieu de nombreux échecs, le Professeur Duroux signale 2 cas de malades guéris après quatre ans par ce procédé.

L'ionisation plombique locale, selon la technique de Foveau de Courmelles, a été également employée dans le traitement du cancer humain. Ce procédé consiste à introduire dans l'organisme des médicaments à l'état d'ions en

utilisant un sel soluble du métal. Tilmant a eu recours à cette méthode dans des cas d'épithélioma de l'intestin; les résultats ont consisté en une diminution de l'écoulement muco-purulent et des hémorragies et un retour des malades à une vie presque normale pendant une période plus ou moins longue.

Chevalier se servit de ce procédé dans un cas d'épithélioma cutané; la solution qu'il employa fut l'azotate de plomb, avec anode soluble en plomb, l'électrode négative indifférente étant constituée par un tampon d'eau salée. Il opéra avec un courant de 3 milliampères pendant une demi-heure, correspondant théoriquement à une quantité de métal libérée de 9,4 milligrammes, mais l'évolution de la tumeur ne fut nullement influencée par le traitement.

2° VOIE INTERNE.

La plupart des sels de plomb qui ont été employés sont sous forme colloïdale.

Injectons intraveineuses. — Sorland, Costolow et O'Meland ont utilisé le phosphate de plomb colloïdal; Ulmann (de Chicago), l'orthophosphate. Fitzwilliams emploie une préparation renfermant 0,2 p. 100 d'iodure de plomb qu'il mélange à du sérum glucosé isotonique et à de faibles quantités d'extrait thyroïdien et de crésol; les malades recevaient quatre injections intraveineuses espacées de trois à cinq jours. Hosse et Reding emploient une solution à 1/1.000 de sous-acétate de plomb, dont ils injectent tous les quatre jours dans les veines 20 cc.

Ces dernières années, plusieurs préparations ont été expérimentées; parmi elles, on peut citer le phosphate de plomb colloïdal à 0,50/100, avec deux équivalences d'acétate de soude et une d'acide acétique (Professeur Heilbroon); le glycinate de plomb colloïdal, préparé par le même auteur et renfermant 0,5/100 d'acétate de sodium; des dérivés de l'hydroxyde de plomb, mélangés avec différents sucres : fructose,

mannitol, lactose, etc., ont été essayés, puis rejetés comme trop toxiques. Frank Coke et J. B. Coke rapportent divers essais avec l'oléate et le nitrobenzoate de plomb. Enfin, le séléniaté de plomb colloïdal a été employé par Knox.

En France, trois préparations ont été jusqu'ici employées : un plomb colloïdal expérimenté par Tilmant, de formule :

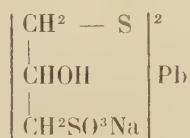
Plomb	0 g. 40
Lysalbine	2 g. 40
Goume	5 g.
Eau distillée	500 cc.

soit 0,0002 de plomb par cc.

Un plomb colloïdal électrique étudié par Duroux, qui contient 0,10 p. 100 de plomb et qui n'est pas toxique.

Enfin, un oxyde de plomb colloïdal employé par Liewy et Loiseleur; c'est une suspension à 5/1.000, isotonique, avec du glycogène.

Injectons intramusculaires. — Elles ont été essayées en France par deux auteurs : A. Lumière, qui proposa un dérivé plombique du thriopropanol sulfonate de sodium, de formule :



renfermant 34,9/100 de plomb, douloureuse et mal absorbée.

Chevalier essaya l'iodure de plomb en injections intramusculaires profondes. Ce corps était employé en suspension huileuse à la dose de 0,04 cg, d'iodure de plomb pour 2 cc. Les piqûres étaient bien supportées et ne donnaient pas de réaction locale.

Voie buccale. — Peu employée à cause des phénomènes gastro-intestinaux que peut occasionner le plomb. Nous devons cependant signaler le terpenolhypophosphite de formule $(\text{C}^{10}\text{H}^{16}\text{Po}^3)^2\text{Pb}$, contenant environ 34/100 de plomb et

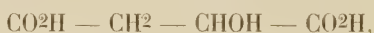
9,6/100 de phosphore. Il a été expérimenté à Lyon par le Professeur Duroux et le Docteur Grobert. Il n'est pas toxique et peut être donné à la dose moyenne de 0,10 cg. en pilules de 0,05 cg., prises au moment des deux principaux repas.

Parmi les nombreux sels de plomb qui ont été employés, nous avons choisi le fumarate de plomb. Alors que de nombreux côtés, en effet, les signes d'intoxication étaient signalés par le plomb colloïdal, dont l'injection elle-même était douloureuse et souvent suivie de phénomènes généraux; avec le sel que nous avons expérimenté, nous n'avons jamais eu de phénomènes d'intoxication, ni de douleur à l'injection.

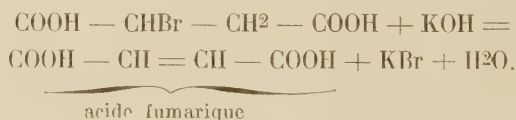
Le fumarate de plomb est un dérivé de l'acide fumarique, appelé ainsi parce qu'on le rencontre dans une plante, le fumeterre. « *Fumaria officinalis* », de formule :



Pour préparer le fumarate de plomb, on doit tout d'abord obtenir l'acide fumarique, soit par synthèse : on chauffe au-dessus de 130 degrés l'acide maléique :



qui perd une molécule d'eau au dépens des groupements CH_2 et CHOH , en créant une double liaison éthylénique; on obtient un mélange d'acides fumarique et maléique, mais l'acide fumarique chauffé à 150 degrés avec un grand excès d'eau se transforme en acide fumarique. Nous l'avons préparé plus simplement en traitant l'acide succinique monobromé par la potasse alcoolique :

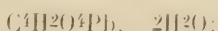


C'est un corps cristallisé, incolore, très peu soluble dans l'eau.

Pour obtenir le fumarate de plomb, nous sommes partis de l'acide fumarique, et, cet acide étant bibasique, nous

avons obtenu deux sels : le fumarate neutre et le fumarate acide.

Ainsi, en traitant le carbonate de plomb CO_3Pb par l'acide fumarique, il se produit un dégagement de gaz carbonique CO_2 et du fumarate acide de plomb soluble dans l'eau et que l'on peut faire entrer dans la thérapeutique sous forme de soluté injectable. Ce fumarate a la formule :



il renferme 59,8 p. 100 de plomb; 1 centigramme de Pb correspond à 0,0167 g. de fumarate. C'est un isomère du maléate de plomb. Le corps, bien que paraissant amorphe à l'œil nu, est nettement cristallisé en prismes obliques très réfringents à l'examen microscopique (Dufilho).

Si, maintenant, nous faisons agir l'une sur l'autre deux solutions de fumarate d'ammoniaque et d'acétate de plomb, il se produit une double décomposition et il y a formation d'acétate d'ammoniaque soluble et de fumarate neutre de plomb insoluble qui précipite. Ce dernier peut être introduit dans l'organisme par voie buccale, sous forme de pilules, ou en applications locales sur les néoformations sous forme de pommade.

Dans nos recherches nous avons employé une solution de 33 p. 100 de fumarate acide de plomb, contenant 0,03 g. de plomb métal. Aux doses employées, les injections intraveineuses sont inoffensives, et les accidents locaux ou généraux, comme les phénomènes d'intoxication, ne sont pas à craindre.

CHAPITRE III

EXPERIMENTATION DU PLOMB

- A. — *Sur les tissus embryonnaires;*
- B. — *Sur les tumeurs cancéreuses;*
- C. — *Sur les cellules cancéreuses isolées.*

A. — SUR LES TISSUS EMBRYONNAIRES.

1° *Chez la plante.* — Les effets observés ont été particulièrement nets. Blair Bell place des bulles de jacinthe dans des solutions contenant 1 p. 100 de plomb, les racines ne se développent pas, mais si l'on diminue progressivement la quantité de plomb utilisée, la croissance des plantes s'effectue de mieux en mieux. Ces différents retards de développement se font même ressentir sur la poussée des feuilles et des fleurs. Cette influence défavorable du plomb a été également étudiée sur la germination; l'école anglaise a expérimenté sur la graine de moutarde : avec une concentration de 0,1 p. 100, la germination est arrêtée, de 20 p. 100 environ; avec 0,25 p. 100, de 34 p. 100, et une concentration de 0,5 p. 100 empêche complètement toute germination.

Chevalier a observé la croissance des graines de haricots dans des solutions d'acétate et de sous-acétate de plomb à différentes concentrations : une proportion de sel à 1 p. 1000 ne laisse pousser que $\frac{1}{5}$ de graines environ les deux premiers jours et ensuite $\frac{1}{3}$; une concentration de $\frac{1}{100}$ empêche toute germination. Nous avons pu nous-même vérifier ces données : dans des cristallisoirs dont le fond était recouvert de coton, nous avons mis des graines de maïs et de

haricots, le coton du témoin était imbibé d'eau, les autres d'eau mélangée à du fumarate de plomb dans des proportions de 1/10, 1/100, 1/000. Dans le premier cristalliseur, aucune graine n'avait germé; dans le second, quelques graines de maïs seulement, et, dans le troisième, la plupart des graines avaient germé, mais la croissance des plantules fut bien inférieure à celle des plantes témoins, selon la concentration, il y a donc soit un retard, soit un arrêt complet de développement.

2° *Chez l'animal.* — Les phénomènes observés sont à peu près comparables. L'addition de plomb dans la proportion de 1 p. 100.000 empêche la germination des œufs de grenouille placés dans une solution saline. Dans la même solution, les têtards jeunes meurent au bout de vingt-quatre heures, tandis que les têtards plus âgés se développent; mais avec un retard considérable par rapport aux animaux de contrôle. Des expériences sur le développement du carrelet aboutirent aux mêmes résultats : si des carrelets jeunes sont placés dans des solutions contenant du plomb colloïdal à la proportion de 1 p. 250.000, leur développement est nettement entravé, et ce retard semble persister lorsque les jeunes carrelets ont été transférés dans un milieu normal.

B. — SUR LES TUMEURS.

1° *Des plantes.* — Fournier a expérimenté sur des géraniums et des betteraves atteints de tumeurs; après avoir arrosé ces plantes avec de l'eau blanche, il constate « que la tumeur s'affaisse et que le développement de la plante n'est nullement influencé ».

2° *De l'animal.* — De nombreuses expériences ont été faites par divers auteurs. Les premières semblent être celles de Borrel, Boez et de Coulon, publiées en 1922. Par l'ionothérapie, ils recherchèrent les sels métalliques dont l'action entraverait le développement des sarcomes du rat. Ce sarcome tue le rat en cinquante à soixante jours. Ils expérimentèrent sur

40 sujets avec autant de témoins et dressèrent le tableau suivant de leurs travaux :

Ionothérapie de	Sels à l'anode.	Rats traités.	Rats guéris.	Nombre de rats chez lesquels le traite- ment n'a pas influencé le développement de la tumeur.
				—
K	Kcl	3	—	3
Na	NaCl	6	—	6
Ca	CaCl ²	3	—	3
Ba	BaCl ²	3	2	1
Ag	AgNo ³	3	1	2
Cu	CuSo ⁴	3	2	1
Pb	Pb(NO ³) ²	10	8	2
Fe	FeSo ⁴	3	—	3
UO ²	UO ² (NO ³) ²	3	—	3
SeO ³	Na ² SeO ³	3	—	Dès la 1 ^{re} séance rats intoxiqués.
Cathode		40	13	24

Ainsi le plomb aurait une action particulière sur le sarcome du rat, et cette action serait bien supérieure à celle des autres métaux. Ils citent ensuite plusieurs exemples, nous en rapporterons deux :

1° Rat blanc greffé le 1^{er} novembre 1921 : Le 19, tumeur grosse comme une noix; introduction, en 4 séances, d'environ 26,594 milligrammes de plomb. Le 2 décembre, la tumeur a complètement disparu sans laisser de traces; le rat témoin meurt le 7 décembre d'une tumeur pesant 38 grammes.

2° Rat noir greffé le 15 décembre : Le 9 janvier 1922, tumeur grosse comme une noix, on introduit en trois séances 24,12 milligrammes de plomb. Le 13 janvier la tumeur a disparu. De plus, les rats ayant résorbé leur tumeur sont réfractaires à une inoculation.

Pierre Girard reprit, en 1923, les expériences précédentes, toujours par endomose électrique : il choisit comme tumeur de greffe un sarcome fusocellulaire tenace, malin, très résistant aux rayons X et Y et obtint avec les sels de plomb les meilleurs résultats thérapeutiques : trois semaines après le développement de la tumeur, il introduisit 5 milligrammes de

nitrate de plomb, et après cette unique injection il remarqua d'abord une régression, puis une escarrification et une élimination complète du tissu néoplasique.

En 1927 et 1928, Carter Wood, directeur du Centre du Cancer de New-York, a expérimenté le plomb colloïdal sur les tumeurs malignes des animaux : il injecta dans la veine caudale de rats porteurs de tumeurs greffées 2 à 4 milligrammes de plomb colloïdal. Les épreuves ont porté sur près de 1.000 animaux : les résultats ont confirmé ceux des précédents auteurs.

En 1929, Krause a publié ses expériences sur le cancer de la souris traité par des dérivés du plomb et de l'étain, en particulier par le plomb tétraphényl et le fluorure de tripropyl-plomb. Avec ce dernier corps, qui s'est montré plus actif que les autres, il a obtenu une régression dans 71 p. 100 des cas.

N. Wattermann arrive également à produire chez la souris la disparition de carcinome du goudron peu avancé.

C. — SUR LES CELLULES CANCÉREUSES ISOLÉES.

Des expériences très intéressantes ont été faites par Roffo et Calcagno, de Buenos-Ayres. Essayant l'action du vanadate et du cuprocyanure de plomb sur des cultures de tissu cancéreux, ils ont observé « un ralentissement notable de la vitalité des tissus et une diminution de croissance ».

CHAPITRE IV

ACTION DU PLOMB SUR L'ORGANISME

I. — Toxicité.

La toxicité du plomb colloïdal a été la grosse objection que de nombreux auteurs ont fait à la méthode de Blair-Bell. Des accidents fréquents ont été signalés : ce sont d'abord tous les types d'anémie, depuis l'anémie légère, banale, jusqu'aux formes les plus sévères de l'anémie pernicieuse. Cette anémie a été réalisée expérimentalement chez le cobaye par le plomb colloïdal; la quantité de globules passe par un minimum vers le 24^e jour, pour remonter ensuite spontanément avec la fin des injections. Les reins sont souvent touchés (23 p. 400 des malades traités à Liverpool); leur atteinte se traduit par une albuminurie passagère, quelquefois par des hématuries, et parfois des nécroses tubaires entraînant la mort ont été signalées. On a observé également des céphalées, frissons, nausées, vomissements, dus vraisemblablement à des troubles hépatiques. Mais à côté de ces manifestations banales, Lavedan, traitant des malades par le plomb colloïdal, signale la fréquence des ictères dont il a observé trois types différents : un premier type avec faible teinte des téguments et des sclérotiques : « augmentation de l'urobiline normale, réaction de Van den Bergh positive indirecte ou tout au moins directe retardée. » Dans un deuxième type, il semble qu'il y ait lésion des cellules polygonales du foie, « la jaunisse est plus accentuée, on retrouve la bile dans les urines, la réaction de Van den Bergh est biphasique ou du type direct ».

Enfin, dans un troisième type, il semble qu'il y a destruction des cellules polygonales; l'ictère est intense, les phénomènes généraux graves, « les urines contiennent peu d'urobiline, mais de la bile en grande quantité et la réaction de Van den Bergh est du type direct immédiat ».

Exceptionnellement, des gingivites, des diarrhées légères, des coliques et quelques phénomènes nerveux ont été signalés; cependant la toxicité du plomb colloïdal paraît plus grande que celles des autres sels de plomb. Avec le fumarate, nous n'avons jamais constaté chez un seul malade de signes d'intoxication; nous avons même appliqué le traitement chez un malade présentant un cancer de la prostate avec 0,05 centigrammes d'albumine dans ses urines, et pendant toute la durée du traitement, nous n'avons observé aucune augmentation du taux de son albumine. Cependant, le docteur Olliveau, ayant employé ce sel dans un cancer de l'estomac avec péritonite généralisée et pleurésie cancéreuse, signale de légers signes d'intoxication se traduisant par l'apparition d'un liséré de Burton.

De nombreux auteurs ont alors recherché quelles étaient les doses maximales qui pouvaient être administrées chez les animaux sans occasionner de troubles. Burton T. Simpson a trouvé qu'une dose supérieure à 0,010 milligrammes était mortelle pour la souris. Chez le rat, Carter Wood a observé que 0,002 milligrammes pour 100 grammes d'animal, injectés tous les sept jours étaient bien tolérés (cela fait environ 0,02 centigrammes par kilogramme). Ulmann, expérimentant chez le lapin, a constaté que le plomb colloïdal faisait tomber en cinq jours de taux de l'hémoglobine à 35 p. 100; l'oxyde de plomb colloïdal et l'acétate produiraient le même effet; par contre, l'orthophosphate de plomb serait bien toléré à la dose de 0 g. 010 milligrammes par kilogramme de poids.

Duroux et Chevalier essayèrent la toxicité de l'iodure de plomb en solution huileuse chez le cobaye : une injection sous-cutanée unique de 50 centigrammes amène en une semaine la mort de l'animal, et on trouve à l'autopsie des lé-

sions localisées sur les capsules surrénales, la rate et le foie: ce sont toutes des lésions de congestion massive; par contre, une dose de 0 g. 04 centigrammes est bien supportée sans les phénomènes gastro-intestinaux qu'une dose supérieure amène.

Krause, enfin, a recherché quel était le degré de toxicité des divers composés organiques du plomb; d'après lui, la solubilité dans l'eau est sans grande influence sur la toxicité; il a dressé ainsi une table des doses tolérées par l'organisme.

Composés organométalliques.	Doses tolérées.
Fluorure de tri-n-propyl plomb ($n\text{-C}_3\text{H}_7$) $_3\text{PbF}$	1/500
Bromure de tri-i-butyl plomb ($i\text{-C}_4\text{H}_9$) $_3\text{PbBr}$	1/150
Bromure de tri-i-amyl plomb ($i\text{-C}_5\text{H}_{11}$) $_3\text{PbBr}$	1/200
Tricyclohenyl plomb (C_6H_{11}) $_3\text{Pb}$	1/200
Iodure de tricyclohenyl plomb (C_6H_{11}) $_3\text{PbI}$	1/200
Triphénylcyclohenyl plomb (C_6H_5) $_3\text{Pb}(\text{C}_6\text{H}_{11})$	1/100
Tétraphényl plomb (C_6H_5) $_4\text{Pb}$	1/100
Triphényl plomb (C_6H_5) $_3\text{Pb}$	1/500
Bromure de triphényl plomb (C_6H_5) $_3\text{PbBr}$	1/2000
Fluorure de triphényl plomb (C_6H_5) $_3\text{PbF}$	1/5000
Dibromure de diphenyl plomb (C_6H_5) $_2\text{PbBr}_2$	1/100

II. — Répartition du plomb dans l'organisme.

Que devient le plomb une fois injecté dans un organisme ? Quels sont les organes sur lesquels il se fixe de préférence, et les tissus pour lesquels son affinité se manifeste ?

Martland, Sochocky et Hoffmann, pratiquant les autopsies de huit malades ayant été traités par le plomb colloïdal, ont noté que le plomb se fixait dans le système réticulo-endothélial, en particulier, la moelle osseuse, le foie, et surtout la rate. Après un certain temps, il est éliminé par la bile sous forme de plomb ionique après avoir été oxydé et hydrolysé.

Jowet, Dilling et Blair Bell nient l'accumulation du métal dans la moelle osseuse. Par contre, Thomson et Soiland, qui ont fait des dosages très précis, confirment sa présence en quantité prédominante dans le foie et la rate, en quantité moindre dans le rein; dans une première série d'expériences, ils ont trouvé (en p. 100 de plomb) :

Rate	0,0066
Foie	0.0043
Reins	0,0009
Tumeur	0,0008

Poursuivant ensuite leurs recherches sur les autres organes, ils ont pu conclure que, selon l'expression de Levaditi, il existe « un potentiel électrique tissulaire » insignifiant pour l'utérus, nul pour le tissu normal et pour la vulve, appréciable pour le sein :

	Poids des tumeurs	Plomb injecté	Plomb trouvé	Plomb qu'on aurait du trouver
	gr.	mgr.	mgr.	mgr.
Sein et tissu adjacent.	4.012	175	2,62	3,5
Utérus	23	680	0,19	0,31
Vulve	18	75	0,0	0,03
Tissu normal	18	»	traces	0,03

En résumé, nous pouvons conclure que le plomb introduit dans l'organisme semble s'accumuler en partie dans la rate et le foie, accessoirement dans le rein et la glande mammaire. Ces recherches du plomb dans l'organisme sont excessivement difficiles : tout d'abord, en raison des faibles doses thérapeutiques employées; ensuite, parce qu'il n'existe pas de méthode aisée de dosage. Les diverses analyses et dosages du fumarate de plomb ont été faites à la Faculté de Médecine par M. le Professeur Dupouy et son préparateur, le docteur Dufilho, et ce dernier nous disait qu'il leur était impossible, à la dose journalière de 0,005 de plomb métal, de trouver une trace dans l'organisme; et chez une nourrice ayant subi une vingtaine d'injections intraveineuses de 10 cc. de fuma-

rate, ils n'ont pu déceler dans le lait la présence de plomb.

Après avoir recherché les affinités organiques du plomb, il nous reste maintenant à voir quelles peuvent être ses affinités tissulaires. Pour ce qui est des tissus normaux, sa préférence va aux tissus jeunes, embryonnaires, comme nous l'avons dit au début de ce travail; et chez l'animal en gestation, la grenouille par exemple, l'injection d'un sel de plomb produit l'avortement immédiat, ce qui montre bien l'affinité de ce métal pour la cellule choriale. Pour ce qui est des autres tissus, en dehors des tissus hépatique et rénal, les avis sont très partagés, car, la plupart du temps, ce sont des traces indosables de plomb que l'on trouve.

Les affinités du plomb pour le tissu néoplasique sont de beaucoup plus importantes à étudier; elles ont, du reste, été l'objet de nombreux travaux. Dans une tumeur cancéreuse, Thomson a trouvé des traces de plomb, mais en quantité infime par rapport à la quantité trouvée dans la rate et le foie. Soiland a trouvé du plomb dans un cancer et au niveau de ses métastases. Glynn n'a vu qu'exceptionnellement des transformations chimiques des cellules cancéreuses dans le traitement par le plomb.

Des constatations beaucoup plus intéressantes ont été faites : Lœw et Loiseleur injectent à une malade atteinte d'un néoplasme du sein 0,40 centigrammes d'oxyde de plomb intraveineux. Cette tumeur est opérée quarante-huit heures après; à l'examen, ils trouvent dans 16 g. 2 de tumeur 0,00094 de plomb, ce qui indiquerait une certaine fixation du plomb à ce niveau.

Jowett, Diling et Blair Bell ont également recherché le plomb dans plusieurs cas de cancers traités par leur méthode : dans un carcinome du foie, ils ont trouvé plus de plomb que dans le reste de la glande; dans un sarcome périostique, plus de plomb que dans l'os adjacent; dans un carcinome du sein, plus de plomb que dans aucun autre tissu normal. D'après ces résultats, il semblerait donc que les tissus néoplasiques attirent et fixent plus de plomb que les tissus sains.

Nous ne les donnons cependant qu'avec une certaine réserve, étant donnés la difficulté et le dosage du plomb pour les doses employées. Parmi les quatre procédés de dosage, celui d'Armand Gautier, de Trillat, de Tresch et de Fairshall (de Baltimore), aucun n'a d'utilisation pratique. Tous sont longs et délicats; il faut commencer par détruire complètement la matière organique, et le dosage d'aussi infimes quantités nous paraît aléatoire. Actuellement, H. Millet recherche un dosage électrique de ce métal, ce qui permettrait alors de pouvoir déceler des doses les plus infimes et de pouvoir étudier plus à fond cette répartition du plomb dans l'organisme sain et dans les tumeurs cancéreuses.

CHAPITRE V

ASSOCIATIONS DU PLOMB

1° PLOMB-CHIRURGIE.

Les résultats obtenus par l'association plomb-chirurgie ont été extrêmement encourageants. Oldham a obtenu un remarquable succès dans un sarcome à cellules mixtes de la joue droite avec envahissement ganglionnaire. Dix-huit mois après le traitement, le malade était exempt de récurrence.

The Lancet, de Londres, publiait, en 1926, quelques observations très intéressantes de Blair Bell où cette association plomb-chirurgie avait fait merveille. Nous croyons intéressant d'en rapporter deux :

CAS 1. — Femme mariée de 55 ans. Cancer de l'utérus avec nodules vaginaux. Biopsie : carcinome. Hystérectomie suivie d'un traitement au plomb : 0,52 cg. Treize mois après le début du traitement, disparition des masses vaginales avec induration du tissu; examen histologique : tissu fibreux.

CAS 84. — Femme de 27 ans. Obstruction intestinale. Intervention, tumeur de l'intestin grêle; entéro-anastomose latérale. Biopsie : lymphosarcome. Traitement au plomb : 0,44 cg. Disparition de la tumeur.

Cette étude de l'association plomb-chirurgie mériterait d'être étudiée davantage. Toutefois, nous pensons qu'après une intervention chirurgicale pour cancer, il serait bon de faire au malade un traitement au plomb. En effet, après l'opération, surtout si celle-ci a été précoce, l'individu offre

une grande résistance au cancer, et ce n'est parfois que plusieurs années après que des métastases se produisent. Il faut donc que pendant ce laps de temps des cellules cancéreuses soient restées, soit dans les tissus, soit dans le sang de cet individu, et l'organisme a lutté contre ces cellules jusqu'au jour où elles ont eu le dessus et ont formé les métastases. Si dans les jours qui suivent l'opération, on injecte un toxique de la cellule cancéreuse, comme le plomb, par exemple, dans l'organisme, ce poison aidera l'individu à se défendre, complétera son action, ou tout au moins retardera, l'apparition des métastases.

2° PLOMB-IRRADIATION.

Quels sont les résultats obtenus par cette association ? Ils varient selon les auteurs. Carter Wood a étudié expérimentalement l'association de la radiothérapie et du plomb comme traitement des tumeurs malignes (sarcome et carcinome) chez les animaux. Ses recherches semblent prouver que l'administration du plomb diminue considérablement la dose de rayons de Röntgen nécessaire pour amener la destruction de la tumeur :

Moltram a fait des recherches analogues sur les souris et observe que les résultats les meilleurs sont obtenus lorsque l'irradiation est pratiquée le troisième ou le quatrième jour après l'administration du plomb.

Par l'association plomb-radiothérapie, Ullmann a traité une série importante de cancéreux. Il estime qu'il y a avantage à associer les deux procédés, ce qui permet d'employer des doses radiothérapiques moins fortes et des doses de plomb moins dangereuses. Par cette association : 15 cancers du sein lui ont donné 8 améliorations incontestables ; 4 cancers de l'utérus, 3 améliorations ; 3 cancers de la prostate, 2 améliorations ; 3 cancers du maxillaire, 2 améliorations ; 2 bronchiomes, 2 améliorations.

Les résultats obtenus par Knox lui permettent de conclure

que « dans certains cas de néoplasmes inopérables et étendus, l'arrêt de développement de la tumeur peut incontestablement être obtenu par l'action combinée du plomb et des rayons X ». Sur un total de 60 malades traités de la sorte, 4 ne présentent plus de signe de la maladie originelle au bout de deux ans; 2 ont présenté une amélioration temporaire: Les autres sont morts sans que le plomb ait aggravé l'évolution; sur les 60 malades, 20 étaient dans un état de cachexie très prononcée.

Soiland, Costolow et Martland ont eu aussi recours à l'association plomb-radiothérapie. Leurs malades ont reçu trois injections de 100 à 120 milligrammes de phosphate de plomb colloïdal. L'irradiation a commencé cinq jours après la première injection; sauf deux cas traités par le radium, tous les autres ont été soumis aux rayons X. Une première série d'essais thérapeutiques a porté sur 12 malades; tous sont morts, sauf un, ayant survécu plus d'un an. Dans un deuxième essai portant sur 19 malades, les résultats de l'association ont été plus satisfaisants : 11 sont morts, 4 sont en période de cachexie marquée; chez les 4 derniers, le développement de la tumeur est complètement arrêté.

Hume, sur 7 malades traités, n'a eu qu'une seule amélioration. Waters, Colston et Gray arrivent aux mêmes résultats. Datnow donne une statistique plus favorable. Sur 227 cas de cancers inopérables traités par l'association plomb-irradiation, 10 fois le développement de la tumeur a été complètement arrêté, 31 malades ont eu une amélioration importante et persistante.

Enfin, Feci (Turin) estime qu'il faut faire précéder et suivre le traitement du plomb de séances d'irradiations, car on peut employer des doses moins fortes et le résultat est meilleur. En résumé, il semble y avoir intérêt, dans certains cas, à associer les deux thérapeutiques, le plomb pouvant renforcer et compléter l'action des rayons X ou du radium.

CHAPITRE VI

COMMENT AGIT LE PLOMB

Comment le plomb agit-il sur le processus cancéreux ? Par quel mécanisme arrive-t-il à entraver le développement de la tumeur entraînant parfois sa complète disparition ? Ici, les avis sont très partagés. Nous allons examiner tour à tour les diverses théories, dire ce que nous pensons de chacune d'elles et choisir celle qui, à notre avis, nous paraît la plus exacte et concorder le mieux avec nos observations.

1° THÉORIE DE BLAIR BELL.

Etant donnée l'affinité du plomb pour le tissu jeune, il pense que le métal est spécifique de la cellule cancéreuse qui est en « perpétuelle reproduction ». C'est ainsi que si chez l'individu jeune l'action du plomb est générale, atteignant tous les tissus et entraînant partout un arrêt du développement, chez l'adulte, au contraire, le plomb n'a qu'une action partielle localisée aux cellules embryonnaires : séminales, nerveuses, et aux globules rouges. Si nous reconnaissons l'action du plomb sur la cellule à son stade primitif, nous ne croyons pas cependant à son action spécifique sur le cancer. En effet, Fournier a essayé le fumarate de plomb chez des malades qui n'étaient pas atteints de néoplasies et il a obtenu des résultats intéressants : dans 2 cas de séquelles d'encéphalite léthargique, il a remarqué une augmentation du poids et une diminution très appréciable des tremblements. Dans un cas de polyneuro-fibromatose de Recklinghausen très douloureuse,

il a obtenu « une légère diminution des tumeurs, qui étaient très nombreuses, et les douleurs extrêmement violentes qui ne laissaient pas un moment de répit au malade ont disparu d'abord la nuit, puis, en continuant le traitement, le jour ». Depuis trois mois que les injections sont terminées, les douleurs n'ont pas reparu.

Dans des goîtres exophtalmiques, le traitement par le plomb a été essayé et a donné également des résultats appréciables. Devant de tels faits, nous ne croyons pas que la théorie de Blair Bell soit juste; nous la trouvons trop stricte et nous ne pensons pas que le plomb puisse être considéré comme le médicament spécifique du cancer.

2° THÉORIE DE LEWIS.

Dans des expériences *in vitro*, cet auteur a montré que le plomb, au contact de la lécithine, précipitait, en formant un complexe organique. Il en a conclu que si dans l'organisme on introduisait ce métal, une transformation analogue devait se produire. Or, comme les phosphatides et en particulier la lécithine se trouvent en quantité anormale dans la cellule néoplasique, il pense que le plomb va se fixer sur la tumeur en raison de son affinité pour ces corps organiques. L'objection que nous ferons à cette théorie sera la même que la précédente : du moment que l'on a constaté expérimentalement que le plomb agissait sur des tumeurs non cancéreuses et ne contenant pas de phosphatides, on ne peut pas dire que son action sur le cancer est due à la présence de lécithine à ce niveau et qu'il entraîne une régression en précipitant ces lécithines.

3° THÉORIE D'AUGUSTE LUMIÈRE

Pour lui, le plomb agirait à la manière d'une affection quelconque qui « affaiblit » l'organisme et agit sur l'état général entraînant « un ralentissement des échanges et des phénomènes vitaux », action qui se répercute sur le tissu cancéreux

dont le développement est arrêté. D'après cette théorie, la nature du métal employé serait secondaire : que l'on emploie le plomb, le cuivre ou l'étain, le résultat serait le même. Or, comme dans de multiples expériences on a constaté que c'est le plomb qui donnait les meilleurs résultats, cette thèse de Lumière ne nous paraît pas satisfaisante.

4° PLOMB. CORPS RADIO-ACTIF.

C'est l'opinion du plus grand nombre d'auteurs, soutenue par Fournier au Congrès de médecine de Liège en 1930. « Le moyen de se préserver des radiations dangereuses, des rayons X et du radium, c'est d'interposer une lame de Pb entre les sources radiantès et soi-même. Le plomb ne réfléchit pas les rayons α , β et γ : ils sont neutralisés, absorbés et non réfléchis. » L'auteur fait alors l'expérience suivante : il prend une source S d'émanations rayons X, et envoie un rayon R à 45° sur une plaque de plomb; l'angle incident étant égal à l'angle réfléchi, le rayon R' réfléchi devrait avoir les mêmes propriétés que le rayon incident R. Or, en mettant la main devant le rayon R', après avoir interposé l'écran ordinaire, les os de la main ne sont pas visibles. « Le plomb émet donc des vibrations qui interfèrent, neutralisent les rayons X et les émanations de radium. » Puisque le plomb neutralise les rayons X, c'est qu'il émet des radiations inverses. De même que dans un calcul algébrique deux chiffres de nom contraire positif et négatif se neutralisent de même, ici, rayon plomb et rayon X devraient se détruire, s'équilibrer. L'objection que nous faisons à cette théorie est tout d'abord la suivante : lorsque, dans un épithélioma, on associe le traitement plomb et radium en vertu des principes émis plus haut, les émanations du radium devraient rencontrer les rayons émis par le plomb, et se détruire. Par conséquent, au point de vue thérapeutique, l'effet sur le malade, à dose égale des deux corps devrait être nul; or, au contraire, on a constaté dans ce cas une

cicatrisation plus rapide du processus cancéreux. Le plomb, au lieu de s'opposer aux rayons X, semble donc augmenter leur puissance. De plus, la radioactivité du plomb minéral nous paraît inexistante; nous avons consulté, en effet, de nombreux livres de physique modernes, et nous en avons retiré des notions très intéressantes sur cette radioactivité du plomb. Le radium, l'uranium, le thorium sont des isotopes du plomb, c'est-à-dire qu'ils ont la même place dans la classification périodique, ont le même nombre atomique et les mêmes propriétés chimiques que le plomb dont ils ne diffèrent que par le poids atomique. Tous les minerais radioactifs, en se désagrégeant, donneraient, d'après le professeur Bruat, de la Faculté des sciences de Lille, des éléments non identiques et inactifs dont le principal serait du plomb. Le poids atomique du radium est 206, celui du plomb mélangé aux éléments de désagrégation est égal à 206,4, en moyenne. On s'est demandé alors si le plomb ordinaire et le plomb des minerais radioactifs avaient le même poids atomique. Vigneron a étudié, dans son *Traité de chimie physique*, le poids atomique d'échantillons de plomb ordinaire provenant de toutes les parties du monde; les résultats ont toujours donné 207,2. Le poids atomique du radium étant 206 et le terme final de la désagrégation du thorium étant aussi un isotope du plomb de poids atomique 208, on s'est demandé si le plomb ordinaire n'était pas un mélange de ces deux corps inactifs. Vigneron a alors évalué le poids atomique du plomb contenu dans les corps radioactifs et il a dressé le tableau suivant :

Plomb inactif.

Cérusite d'Australie	207,22
Galène du Missouri	207,22
Galène de Washington	207,21
Vanadite d'Arizona	207,21
Galène d'Allemagne	207,20

Plomb contenu dans corps radioactifs.

Uranite Worth Carolina	206,4
Carnotite d'Australie	206,38
Pechblende Joashinsthal	207,157
Carnotite Colorado	206,59
Clévite de Norvège	206,08

Donc, dans chaque partie du monde, le poids atomique du plomb inactif est toujours le même, 207,2. Par suite, si le plomb était un mélange de deux isotopes de poids moléculaire différent, comme le mélange n'est pas en même proportion dans tous les échantillons, l'hypothèse énoncée ci-dessus n'est pas exacte.

Pour conclure, nous dirons que le plomb tel qu'il est employé dans le traitement du cancer n'est pas radioactif. Cependant, comme chaque corps radioactif contient du plomb, lorsqu'on associe plomb-radium, le plomb peut, mais alors seulement, devenir radioactif par radioactivité induite; cela est vérifié expérimentalement; de nombreux auteurs ont remarqué que l'adjonction d'un traitement plombique à un traitement aux rayons X ou au radium permettait d'obtenir, avec une dose moindre de rayons, le même résultat qu'avec la dose totale sans plomb chez un autre malade. Quel effet produit la lame de plomb dont se protègent les radiologues ? Nous ne pensons pas qu'elle puisse neutraliser les rayons (si la lame de plomb est faible, une partie des rayons passe); à notre avis, cette lame de plomb transforme les rayons et les réfléchit sous une forme qu'il ne nous a pas encore été permis de capter.

5° ACTION THROMBOSANTE.

D'après certains auteurs, un petit nombre il est vrai, le plomb, une fois introduit dans l'organisme, déterminerait au niveau de la tumeur des phénomènes de thrombose locale,

entraînant le sphacèle et l'élimination par lambeaux du processus néoplasique. Carter Wood a vérifié cela expérimentalement chez les rats greffés et observant ce qui se passait au niveau de la tumeur après une injection de plomb dans la veine caudale, il a constaté que « la tumeur se congestionne puis, secondairement, elle s'œdématie; ce changement est dû à la thrombose d'un certain nombre de vaisseaux tumoraux; cette thrombose entraîne la nécrose puis l'élimination d'une grande partie de la tumeur ». Dans certains cas, cette action paraît indéniable, tel est celui de cette malade traitée à l'Institut du radium de Paris et dont l'observation est rapportée par J. Lavedan : il s'agit d'une femme de 33 ans, traitée par radiumpuncture pour un cancer de la langue occupant toute la partie antérieure de l'organe et atteignant la pente pharyngée. Aussitôt les aiguilles enlevées, on commença une série d'injections intraveineuses de plomb colloïdal. Dans les doses considérées par Bell comme normales, le traitement fut bien supporté, mais la réaction locale due au radium persista. Un mois après la fin des injections, la malade commença à éliminer sa langue par lambeaux nécrosés et sans perdre une goutte de sang. L'élimination continua et la langue allait disparaître en totalité, lorsqu'une hémorragie foudroyante de l'artère linguale entraîna la mort. Il est possible que le radium ait eu dans ce cas une action sclérosante locale, mais la malade avait été traitée par une technique éprouvée depuis longtemps et n'ayant jamais donné lieu à des accidents de ce genre. Si l'action thrombosante du plomb paraît ici évidente, nous citerons le cas d'une malade traitée par le fumarate et ayant présenté les phénomènes suivants : il s'agit d'une femme de 63 ans, présentant, au niveau du creux épigastrique, une tumeur, non adhérente à la paroi abdominale, assez difficilement mobile sur les plans profonds. Phénomènes de sténose du pylore. Vomissements continus dès la moindre absorption de liquide ou de solide. L'examen radiologique répond : cancer de la petite courbure. L'examen du liquide gastrique ne montre pas d'acide chlo-

rhémique libre, mais des acides de fermentation. La malade, examinée par les chirurgiens, est jugée opérable, mais ne veut à aucun prix entendre parler d'opération. Très anémiée, très cachectique, elle souffre jour et nuit abominablement. Nous lui faisons du fumarate de plomb intraveineux; dès la deuxième piqûre de 10 cc., la douleur est calmée, la malade ne souffre plus et peut s'alimenter. Après une série de 10 piqûres, l'état général est bien meilleur, et la tumeur a considérablement diminué. Soudain, un matin, une hématomèse foudroyante survint; malgré deux litres de sérum intraveineux et toute une thérapeutique d'urgence, la malade meurt. En la découvrant, on remarque que son lit était inondé d'un sang noirâtre en grande quantité qui avait été évacué par l'anus.

D'après cette deuxième observation, nous pensons qu'une nécrose intracapillaire avait entraîné une régression de la tumeur et qu'un lambeau de néoplasme, en s'affaissant, en s'éliminant, avait découvert d'orifice d'un gros vaisseau gastrique auquel il était accolé. Cette théorie d'action thrombosante du plomb vis-à-vis de la tumeur nous semble la plus soutenable, et comme nous le disait notre maître, M. le Professeur Chavannaz, l'action du plomb dans ce cas serait comparable à celle que produit la ligature des vaisseaux nourriciers d'une tumeur cancéreuse; elle entraîne une atrophie de la tumeur par déficience de l'apport sanguin. A ceux qui nous diraient : « Mais cela est très dangereux, si le plomb entraîne une thrombose, cette dernière peut se former partout; d'où les risques continuels d'embolie si l'on fait le traitement plombique à un malade », nous répondrons que ce danger n'existe pas, car le plomb est attiré par la cellule jeune, et ce n'est qu'au niveau du cancer, où une reproduction continue se fait, que l'action thrombosante du métal s'exerce.

Enfin, pour terminer, nous devons dire que pour certains auteurs l'action du plomb dans le cancer n'est pas explicable. Elle serait analogue à celle de la quinine sur le paludisme, ou du mercure sur la syphilis. Par quel mécanisme le

plomb agirait-il, on ne peut le dire. Plus tard peut-être arrivera-t-on à le savoir; lorsque les procédés de laboratoire nous permettront de découvrir jusqu'aux plus infimes particules de plomb dans la cellule, nous pourrons étudier les variations du protoplasma cellulaire en contact avec le métal, et peut-être arriverons-nous ainsi à comprendre l'action véritable du plomb sur la cellule néoplasique et à connaître, jusque dans ses plus infimes parties, l'action de ce métal.

CHAPITRE VII

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

Epithélioma bourgeonnant, forme papillaire, de la région médio-linguale. — Adénopathie satellite. — Radiumpuncture suivie d'un traitement au fumarate de plomb; dose reçue : 0,21 cg. de Pb métal. — Guérison.

X..., 56 ans, coiffeur. Pas de maladies antérieures. Mère morte à 74 ans de bronchite, père à 60 ans d'une tumeur à l'estomac. Deux frères en bonne santé. Marié; femme et fils bien portants.

Au début de 1928, le malade s'est aperçu qu'il avait un bouton au milieu de la langue. Son médecin l'a soigné pendant quelques jours, puis il l'a envoyé au Centre du Cancer.

12 septembre 1928 : curage ganglionnaire du côté droit (Professeur agrégé Jeanneney).

20 septembre : Examen : épithélioma limité de 1 centimètre de longueur sur 1/2 centimètre de largeur, siégeant sur la droite du raphé médian. Ganglions cervicaux du côté gauche. La biopsie montre : un épithélioma papillaire spino-cellulaire (Sabrazès). Le malade n'a jamais eu de difficulté pour ouvrir la bouche, pas de dysphagie.

29 septembre 1928 : Aiguillage sous anesthésie locale, séances les jours qui suivent. Dose totale reçue, 4.000 R.

3 janvier 1929 : Le malade présente une radionécrose au niveau de la langue ayant le volume d'un haricot. Petits ganglions dans la région sous-maxillaire gauche.

7 février : Il existe au niveau du V lingual, sur la ligne médiane, une cavité anfractueuse dont on détache des fragments sphacelés d'odeur fétide. Il existe également au niveau de la voûte palatine

et du palais une zone légèrement nécrotique. En somme, radionécrose de la base de la langue en pleine évolution et s'accompagnant d'altération de l'état général et d'otalgie bilatérale intense, privant le malade de sommeil. Un traitement au fumarate de plomb est alors institué. Une ampoule de 20 cc. à jour passé. Deux séries de 6 ampoules sont ainsi faites, une période de dix jours de repos séparant les deux séries.

Aucun signe d'intoxication. Cessation complète des douleurs.

4 avril 1929 : Disparition de l'aspect nécrotique de la voûte palatine et du palais. Persistance de la cavité linguale, qui présente encore des fragments grisâtres, sphacelés, peu abondants. Etat général meilleur, le malade peut reposer. Nouvelle série de 6 ampoules de 10 cc. de fumar. Ce qui fait un total de 18 injections, soit 0,45 cg. de Pb. métal.

2 mai 1929 : guérison à peu près complète, cicatrisation de la voûte palatine. Dans les territoires ganglionnaires, à gauche, petit ganglion sous-maxillaire du volume d'un haricot en régression. A droite, rien à signaler. Quatrième série de 6 ampoules à 10 cc.

4 juillet 1929 : L'examen des urines ne montre pas de traces d'albumine; une dernière série de fumarate de plomb est faite.

18 novembre 1929 : Cicatrisation complète. Très bon état général.

28 août 1930. Le malade n'a plus eu d'accident. Au point de vue local, les lésions sont cicatrisées. Excellent état général. Pas d'adénopathie.

OBSERVATION II.

Cancer primitif du larynx : épithélioma pavimenteux du type spino-cellulaire. — Cachexie avancée; douleurs très vives; grande infection; hémorragies. — Fumarate de plomb. — Amélioration de l'état général; atténuation marquée des phénomènes laryngés; suppression des hémorragies; diminution passagère de la tumeur.

Y..., 39 ans, encaisseur.

Antécédents personnels : Congestion pulmonaire en 1919, dysen-

terie amibienne à Saïgon en 1926, congestion pulmonaire en juin, 1931.

En juin 1931, le malade a une laryngite, enrouement, pas de dysphagie. A ce moment apparaît dans la région sous-angulo-maxillaire droite un ganglion de la grosseur d'un pois; qui grossit de plus en plus. Fin juillet, le ganglion est de la grosseur d'une noix. Le malade est examiné tour à tour par M. le Professeur Jeanneney et le docteur Philip, qui pratique une biopsie et fait un B.-W. (négatif). La tumeur continue à s'accroître, en même temps la voix s'enroue, pas de dysphagie.

1^{er} août : Le malade va à la consultation du Centre anticancéreux.

4 septembre : Un examen laryngologique pratiqué par le Docteur Bergés montre des lésions bourgeonnantes intéressant l'épiglotte, l'hémilarynx droit, avec propagation vers l'aryténoïde gauche. Biopsie : épithélioma pavimenteux se rapprochant du type spino-cellulaire.

17 septembre : Transéat dans le service de M. le Professeur Chavannaz et curage ganglionnaire le 21 du même mois. Opérateur, Docteur Auché; anesthésie générale à l'éther; incision genre Morestin. On tombe sur une tumeur très volumineuse, occupant la région antéro-externe droite du cou; cette tumeur adhère au larynx en dedans, englobe le paquet vasculo-nerveux carotidien, est fixée en arrière aux plans profonds. Cette tumeur est très infectée, elle est creusée de geôles, d'où s'écoule du pus abondant; la plus grosse partie de la tumeur est enlevée, les téguments sont au-dessus de ce qui reste. Drain placé à la partie inférieure de l'incision, suites normales.

19 novembre 1931 : Le malade vient au Centre, il est très fatigué, son opération a été suivie d'une cure aux rayons X.

1^{er} décembre 1931 : Le malade garde le lit. Amaigrissement considérable, teint jaune paille. Il ne peut articuler un son, est considéré comme perdu à très brève échéance. Du côté du cou : à droite, deux masses, l'une antérieure dans la région sous-maxillaire, avec une ulcération de la grosseur d'un écu d'où s'écoule en abondance du pus et du sang d'odeur fétide; la deuxième masse,

plus petite, se trouve derrière le lobe de l'oreille droite. A gauche, une masse continuant la masse antérieure; le larynx est complètement bloqué, une seule masse unit plans superficiels et plans profonds. Le malade souffre énormément, ne peut s'alimenter.

Traitement au plomb : ampoules de 10 cc. tous les jours.

Dès la 4^e ampoule, le malade peut se lever; il ne souffre plus; sent ses forces revenir. Du côté local, les hémorragies ont diminué et l'odeur infecte que répandait le malade a disparu.

23 décembre : 20 piqûres ont été faites. Le malade va en ville et il vient quotidiennement se faire soigner à l'hôpital. La voix est revenue en partie. Au point de vue local, pas d'hémorragie, l'ulcération, à droite, se ferme. Les deux masses ganglionnaires semblent à la partie antérieure diminuer de volume.

10 janvier : Les deux masses ganglionnaires, à gauche et à droite, ont considérablement diminué, et le larynx est complètement libéré. Les injections de fumarate de plomb sont continuées à jour passé. L'état général du malade est bien meilleur, il mange, ne souffre plus et parle. Depuis deux ans, dit-il, il n'a été aussi bien. Cependant, la masse ganglionnaire qui se trouvait à droite, derrière le lobe de l'oreille, augmente de volume.

1^{er} février : Le malade a reçu 0,20 cg. de plomb. Nous cessons le traitement. L'état général est bon. Les masses ganglionnaires antérieures ont considérablement diminué. La postérieure, au contraire, continue à augmenter le volume. Elle devient fluctuante. Le malade part se reposer à la campagne en attendant une nouvelle série de piqûres.

17 février : Dans la nuit, la masse postérieure s'est ouverte, du pus en abondance s'en est écoulé. Le malade remarque que les aliments et les liquides qu'il absorbe sortent par cette ouverture. Il entre dans le service de M. le Professeur Chavannaz. Il existe une fistule laryngo-pharyngo cutanée.

18 février 1932 : Gastrostomie. Procédé de Souligoux. Anesthésie locale.

20 février 1931 : Le malade meurt.

A noter que des analyses fréquentes d'urine ont été faites au cours du traitement et que jamais on n'a trouvé trace d'albumine.

OBSERVATION III.

Cancer de la prostate. — Arrêt de propagation de la tumeur; suppression des hématuries. — Dose injectée : 0,05 cg. de plomb métal.

X..., 56 ans, retraité de la marine. Comme antécédents personnels, deux blennorragies à 17 ans et 23 ans. Marié, une femme et une fille bien portante. Depuis deux ans environ, par intermittence, le malade constate que lorsqu'il veut uriner le jet ne vient pas immédiatement et de plus le jet urinaire n'est pas projeté, le malade urine sur ses souliers. Quelques hématuries précèdent la miction, sans caillots. Examiné par le Docteur Darget, le malade est envoyé au Centre du Cancer le 8 février.

Examen (le 10 février 1931) : Depuis deux mois, le malade se plaint d'une légère sensation de pesanteur lorsqu'il se lève et se baisse, les douleurs s'irradient dans la région sacrée, mais non dans les cuisses.

Depuis dix jours, le malade se plaint également de ténésme lorsqu'il va à selle et d'une petite constipation.

A l'examen, le malade émet des matières rubanées.

Au toucher rectal, qui est douloureux, on note une prostate volumineuse, de consistance ligneuse et encombrant l'ampoule rectale. Adénopathie inguinale volumineuse, indolore : les ganglions sont durs et roulent sous le doigt. Pas de périadénite. Adénopathie iliaque.

14 février 1931 : 5 cc. de fumarate intraveineux.

16 février : 10 cc. de fumarate intraveineux.

17 février : 10 cc. de fumarate intraveineux.

18 février : 20 cc. de fumarate intraveineux.

19 février : 15 cc. de fumarate intraveineux.

21 février : 20 cc. de fumarate intraveineux.

4 mars : 20 cc. de fumarate intraveineux.

5 mars : 20 cc. de fumarate intraveineux. Quitte l'hôpital.

6 mars : 20 cc. de fumarate intraveineux.

Ce qui fait un total de 0,07 centigrammes de plomb métal.

19 février : 26 séances de radiothérapie sont commencées; 3 champ : abdominal droit et gauche, périnéal.

23 avril 1931 : Amélioration fonctionnelle, le malade urine mieux, disparition de la pollakiurie, la tumeur de la prostate ne paraît pas avoir changé de volume.

23 juillet 1931 : Etat local bon. Pas de signe de récurrence ou de propagation. Urine deux fois par nuit, aucune hématurie. Durant tout le traitement au fumarate de plomb, la température n'a jamais dépassé 37°2. Des examens d'urine fréquents ont été faits avant le traitement : hématies; albumine, 0,30; glucose aux environs de 47 g. 2. Le plomb n'a nullement influencé le taux de l'albumine. Pas de signes d'intoxication. (Le malade n'a pu être retrouvé.)

OBSERVATION IV.

(Transmise par le Docteur FOURNIER, de Saint-Sever.)

Tumeur de l'estomac. — Anémie importante. — Douleurs intolérables. — Vomissement continus. — Fumarate de plomb. — Disparition de tous les signes; la malade s'alimente, a repris du poids, ne souffre plus. — La tumeur a disparu.

M^{me} X..., 68 ans, domiciliée à Hontanx (Landes).

Antécédents héréditaires : Père décédé de hernie étranglée à 55 ans. Mère décédée à 80 ans. Un frère de 70 ans bien portant.

Antécédents personnels : Rien à signaler. Mariée; deux enfants bien portants.

La maladie débute en mars 1929; la malade avait maigri depuis plusieurs mois d'une dizaine de kilos et vomissait tous ses aliments.

A l'examen, cœur et poumons sains. On trouve un sujet très amaigri et on sent au creux épigastrique une énorme masse adhérente à l'estomac. La radiographie faite à cette époque montre une lésion importante de la petite courbure, estomac petit, rétracté, se contractant mal. Douleurs continues augmentées par la palpation.

En mars 1929, 24 injections de fumarate de plomb intraveineuses

de 20 cc., une tous les jours; pas de trace d'albumine; malgré ce traitement intensif, l'anémie, qui était très accentuée, diminue contrairement à ce paradoxe que le plomb détruit le globule rouge. Dès les 8 ou 10 premières injections, la malade ne vomit plus, ne souffre plus, s'alimente et engraisse.

En avril 1929, on sent à peine la néoplasie.

En mai 1929, nouvelle radiographie montrant une altération de la petite courbure, mais très peu accentuée.

En septembre 1929, nouvelle série de 9 injections à 20 cc.

En décembre 1929, dernière série de 4 injections.

Les injections sont interrompues, car on constate que la malade présente un léger liséré de Burton, pas de coliques cependant. Depuis cette date, la malade va très bien, elle a engraisé de près de 10 kilos, mange de tout et ne souffre plus de l'estomac.

Examen (le 17 janvier 1933) : On ne trouve pas trace de la tumeur. A la radio, estomac normal, se contractant bien. Cette malade doit être considérée actuellement comme guérie.

OBSERVATION V.

Métastase vertébrale d'un cancer du sein opéré. — Paraplégie. — Douleurs atroces. — Fumarate de plomb. — Suppression des douleurs, relèvement de l'état général.

M^{me} Z..., 50 ans, de Malaun (Tarn-et-Garonne).

La maladie a débuté en juillet 1930, entre à Saint-André salle 9, cancer du sein. Willy Meyer. Exeat le 25 juin 1931 au centre du cancer. Traitement radiothérapique à très petite dose pendant dix-huit mois au niveau de la cicatrice et des ganglions.

4 mars 1932 : Récidive au niveau de la région opérée et métastase vertébrale. Paraplégie terriblement douloureuse. Etat cachectique avancé. Traitement au plomb. 4 piqûres de 10 cc. peuvent seulement être faites, la malade ayant des veines très difficilement accessibles.

Dès la 2^e piqûre, suppression de la douleur. La malade regagne son domicile. Mort par cachexie en novembre 1932, sans que les douleurs aient reparu.

OBSERVATION VI.

Cancer de l'estomac. — Etat cachectique avancé. — Tumeur. — Vomissements. — Douleurs. — Fumarate de plomb. — Disparitions des douleurs et de la tumeur. — Mort par hémorragies.

J... (Fernande), 65 ans, malade du service de M. le Professeur Cassaët (salle 7). Souffre depuis longtemps de l'estomac. Elle a perdu ses forces, son appétit, ne peut plus supporter la viande qu'elle rend. Amaigrissement considérable, teint jaune paille. Bientôt, des signes de sténose pylorique s'installent, les douleurs sont continues, vomissements sanglants peu abondants répétés couleur marc de café.

Examen (le 7 août 1932) : Du côté du poumon et du cœur, rien à signaler.

La malade, de teinte jaune paille, est très amaigrie, elle vomit presque tout, ne conservant parfois que le vermicelle. Rien ne peut calmer ses douleurs, aussi violentes avant qu'après les vomissements.

Au niveau de l'estomac, tumeur de forme irrégulière siégeant sous le rebord des fausses côtes. Cette tumeur est mobile avec l'estomac.

L'examen du liquide gastrique ne montre pas d'HCl libre, mais des acides de fermentation.

La radiographie montre une biloculation avec gros diverticule de la petite courbure. Douleurs très nettes à la palpation. Image d'ulcus ancien en transformation cancéreuse.

Traitement au plomb : 10 injections de 10 cc. de fumarate intraveineuses; dès la 3^e injection, la malade peut commencer à s'alimenter légèrement, les vomissements ont disparu et elle ne souffre plus. On remarque que sous l'effet du traitement la tumeur semble s'atrophier.

Le 26 août 1932, à 11 heures, hématomèse foudroyante malgré le sérum intraveineux; rien ne peut ranimer la malade. En la découvrant, on constate que le lit est inondé de sang, s'étant évacué par l'anus.

OBSERVATION VII.

(Transmise par le Docteur OLLIVEAU, de Salies-de-Béarn.)

Cancer de la base de la langue ayant envahi le plancher de la bouche, réaction ganglionnaire importante. Traitement au fumarate de plomb. Disparition des douleurs dès la 4^e injection, régression des signes locaux. Pendant plusieurs mois, le malade peut vaquer à ses occupations sans aggravation locale.

Mort par métastase pulmonaire avec gangrène.

OBSERVATION VIII.

(Transmise par le Docteur BERNADET, de Dax.)

Néoplasme de l'estomac en pleine cachexie terminale.

Traitement au fumarate de plomb. — Guérison.

M^{me} X..., 58 ans, infirmière. Gardait le lit depuis plus de huit mois, souffrant atrocement de l'estomac. Amaigrissement considérable, ne mangeait rien. Selles marc de café. Teint jaune paille. La malade, jugée complètement perdue, n'est pas transportable pour une radiographie. A la palpation, on trouve un large empatement au niveau de l'estomac.

En septembre 1930, série de 20 injections intraveineuses de fumarate de plomb (ampoules de 10 cc.). Suppression des douleurs et des hémorragies. La malade peut s'alimenter. Dès la 6^e piqûre, elle se lève, la tumeur persiste.

En janvier 1931, nouvelle série de 20 injections. Disparition presque totale de la tumeur; la malade reprend ses occupations; elle a repris 5 kilos, mange de tout.

En février 1932, une série de 6 piqûres de consolidation est faite.

En décembre 1932, nous avons examiné la malade. Elle ne présente rien au niveau de l'estomac, mange de tout, ne ressent plus de douleurs.

OBSERVATION IX.

(Transmise par le Docteur OLLIVEAU.)

Cancer énorme de l'estomac avec péritonite et pleurésie cancéreuse. Malade souffrant atrocement. Traitement au plomb. Notable soulagement des douleurs. Mais les piqûres ont été interrompues à cause de la quantité d'albumine que présentait le malade et qui augmentait avec le traitement.

OBSERVATION X.

(Communiquée par M. le Professeur agrégé LOUBAT.)

Cancer épithélial propagé au péritoine et inopérable.
Traitement au fûmarate de plomb. — Suppression des douleurs.

M^{me} Y..., âgée de 52 ans, vient nous trouver le 7 décembre 1932 pour des phénomènes douloureux de l'hypochondre droit. C'est une femme très vigoureuse, de bonne santé apparente, chez qui on ne relève aucune maladie digne d'être mentionnée. Elle a une fille âgée de 22 ans. Ménopausée depuis quatre ans, elle n'a présenté rien de particulier pendant sa vie génitale.

L'affection actuelle, dont le début semble remonter au mois de juillet, est caractérisée par des douleurs survenant spontanément, sans raisons apparentes, dans le flanc et l'hypochondre, du côté droit, douleurs peu vives, mais cependant désagréables et qui s'irradient vers l'épaule droite. Ces douleurs sont presque permanentes et ne semblent pas influencées par le repas. Jamais de vomissements ni de coliques hépatiques véritables. La malade a légèrement maigri.

L'examen direct montre que la fosse iliaque droite, et surtout la région de l'hypochondre, ont perdu un peu de leur souplesse. Il y a là une résistance douloureuse à la pression, sans qu'on décele cependant de tuméfaction bien individualisée; le reste de l'abdomen est souple, sauf peut-être une légère tuméfaction de la fosse iliaque gauche. Le toucher montre le col utérin bas, un utérus rétrofléchi, mais volumineux, de consistance dure et immo-

bile. Le premier diagnostic n'est pas très précis, on pense à la possibilité d'une lésion vésiculaire et on n'insiste pas trop sur la lésion génitale découverte à l'examen, la malade n'ayant aucun trouble de ce côté. On demande un examen radiologique abdominal.

Cet examen radiologique (Prof. Réchou) conclut à l'intégrité de l'appareil hépato-biliaire et à la dilatation du cæcum avec point douloureux appendiculaire.

La malade est revue le 25 décembre; à ce moment-là le diagnostic n'est plus douteux, car la masse de l'hypochondre droit a augmenté sensiblement de volume, de plus il existe une véritable tumeur dure, bloquée, fixée dans le Douglas, remontant dans la fosse iliaque gauche. Des phénomènes de subocclusion intestinale se sont installés, enfin la malade a maigri d'une façon très marquée. On porte le diagnostic de cancer pelvien, ovarien sans doute, avec peut-être métastase péritonéale.

Laparotomie le 5 janvier 1933 qui permet de constater l'existence d'une volumineuse tumeur dure, située dans le bassin, englobant côlon, utérus et vessie. Un foyer de tumeur métastatique existe au niveau de l'épiploon, attiré vers la droite et adhérent à la paroi, et ceci répond à la tuméfaction de l'hypochondre droit; nombreux noyaux sur le péritoine pariétal. Il n'y a aucune opération radicale à tenter. On referme après avoir prélevé un fragment pour examen histologique. Le laboratoire répond cancer épithélial d'origine indéterminée. Il s'agit probablement d'un cancer épithélial ovarien.

Suites opératoires : La malade supporte assez bien l'opération, mais elle continue à ressentir de fortes douleurs, siégeant surtout vers le côté supérieur droit du ventre.

Le 10 janvier, on commence le traitement par le fumarate de plomb. On fait une série de 12 injections de 10 cc. intraveineuses, qui sont bien supportées, sauf une où la malade a ressenti une sensation de chaleur. Pas de signes d'intoxication. Le résultat est difficile à apprécier, car il s'agit d'un cas particulièrement sérieux et avancé, dont la gravité immédiate paraît conditionnée par l'existence de compressions intestinales en plusieurs endroits.

En effet, on a beaucoup de peine à faire évacuer l'intestin mal-

gré des lavements répétés, qui pénètrent difficilement, et de légers laxatifs.

L'état général continue à périliter, une phlébite gauche, apparue vers le 12, contribue à aggraver la situation. Il faut noter malgré tout que depuis le traitement la malade ne se plaint plus des douleurs dans l'abdomen, en dehors de quelques crises de coliques intestinales dues à la subocclusion (4 févr. 1933).

OBSERVATION XI.

Récidive d'un cancer du corps de l'utérus après hystérectomie. —

Envahissement très rapide de la tumeur. — Fumarate de plomb.

— Atténuation légère des douleurs.

Il s'agit de M^{me} Z..., âgée de 68 ans, qui présentait depuis quelques mois de petits écoulements séreux et sanguinolents, alors qu'elle était ménopausée depuis longtemps. De plus, elle ressentait de vagues douleurs dans le bas-ventre, s'irradiant vers les reins. Examinée en octobre 1930 par M. le Professeur Chavannaz, qui lui conseille une opération, celle-ci est faite à la fin du mois : hystérectomie abdominale (Docteur Lataste). Récidive très rapide deux mois plus tard : tumeur se développant avec une grande malignité, englobant vagin, rectum et vessie. L'état général est très touché. Hématurie. Cystite. De jour en jour, la malade dépérit et souffre horriblement. Rien ne peut calmer ses douleurs. Traitement au fumarate de plomb : quatre injections de 10 cc. semblent soulager un peu la malade, qui meurt dans les jours suivants.

OBSERVATION XII.

(Communiquée par M. le Professeur RÉCHOU.)

Epithélioma de la partie moyenne de l'œsophage. — Malade très anémié gardant le lit. — Traitement au fumarate de plomb. —

Les forces semblent revenir, le malade peut pendant un certain temps vaquer à ses occupations.

X..., 65 ans, curé, vient consulter pour douleurs rétrosternales. De plus, il a maigri de plusieurs kilos; cela est dû à une dysphagie

progressive datant de près de deux mois. En janvier 1932, les purées et les liquides peuvent seuls passer; vomissements immédiats de toute matière solide. La radiographie montre un cancer siégeant à la partie moyenne de l'œsophage. Onze séances de radiothérapie sont faites : 10 sur la région sternale; 2 à la partie postérieure. Le malade ne pouvant plus s'alimenter, une opération est faite : gastrostomie (Professeur agrégé Jeanneney). Néanmoins, l'état cachectique s'accroît de jour en jour, et le malade, très fatigué, est obligé de garder le lit. Au début de mars 1932, l'état est désespéré; on essaie un traitement au fumarate de plomb. Dès les premières injections, le malade semble reprendre des forces, peut se lever et, après une série de 12 piqûres de 10 cc., le jour de Pâques il peut monter en chaire. Ce bien indiscutable n'a été que passager, le malade s'affaiblit par la suite et meurt.

OBSERVATION XIII.

Tumeur gastrique. — Syndrome de sténose du pylore. — Amaigrissement considérable. — Traitement au fumarate de plomb : dose injectée 0,12 cc. de Pb métal. La malade s'alimente, la tumeur n'est plus perceptible.

Il s'agit d'une malade Y..., âgée de 63 ans, demeurant à Aurice (Landes). Cette malade a maigri depuis plusieurs mois, n'a plus d'appétit et vomit depuis quelque temps le matin à jeun. Les selles sont noires et depuis quatre jours elle souffre continuellement, vomit après chaque repas les aliments ingérés teintés de sang. C'est ce qui l'amène consulter en septembre 1930. Elle a l'impression d'être ballonnée.

A l'examen, à cette époque-là, on trouve une femme très amaigrie, squelettique; au niveau de l'estomac, voussure et masse dure s'enfonçant sous les fausses côtes.

La radiographie (Docteur Dubédat) montre une image lacunaire avec arrêt des mouvements péristaltiques au niveau de l'antrum pylorique. Traitement au fumarate commencé le 6 octobre 1930; 2 séries de 12 injections de 10 cc. séparées par une période de repos de dix jours.

Les douleurs ont disparu, la malade, qui était hospitalisée, peut regagner son domicile. Elle ne vomit plus, mange. La tumeur semble avoir diminué.

En août 1931, la malade souffre à nouveau de l'estomac. Nouvelle série de 12 injections; les douleurs disparaissent.

Examen (le 9 janvier 1933) : On ne trouve plus trace de la tumeur, la palpation de l'estomac n'est pas douloureuse. La malade a repris du poids. Elle mange de tout.

OBSERVATION XIV.

(Communiquée par le Docteur BERNADET, de Dax.)

Il s'agit d'une dame M..., 68 ans, atteinte d'un cancer de l'estomac constaté cliniquement et radiologiquement par deux confrères de Dax. La malade vomissait tout, ne tolérait rien, souffrait atrocement. Constipation inexorable. Traitement au fumarate de plomb. Dès la 6^e injection, la malade ne vomit plus, ne souffre plus, garde ses aliments et va à la selle. Deux séries de 12 piqûres ont été faites à partir de juin 1930. Chaque année, deux séries de piqûres de consolidation sont faites. Depuis le traitement, la malade a repris 6 kilos.

Le 3 janvier 1933, la malade est toujours en vie. Mène une vie normale.

OBSERVATION XV.

(Communiquée par le Docteur BERNADET, de Dax.)

C..., 67 ans, atteint d'un cancer de la prostate. Pollakiurie, petites hématuries, douleurs intenses, continues, s'irradiant dans la région sacrée et les cuisses. Au toucher, prostate augmentée de volume avec bosselures d'une dureté ligneuse. L'ampoule rectale est encombrée par cette masse. Début du traitement au plomb en 1929. Suppression des douleurs. Quatre séries de 12 injections. Le malade a été prolongé vingt-huit mois; la tumeur s'était développée, mais les douleurs n'ont pas reparu.

CONCLUSIONS

Au début des néoformations cancéreuses, nous considérons l'exérèse chirurgicale large, le radium et la radiothérapie comme les traitements de choix, ayant fait depuis longtemps leur preuve. Mais il ressort de cette étude que, plus tard, lorsque l'étendue des lésions rendront inefficaces le bistouri du chirurgien et les rayons du radiologue, il ne faut pas abandonner le malade, mais essayer un traitement au fumarate de plomb.

La voie d'administration la meilleure est la voie intra-veineuse non douloureuse, permettant d'injecter des doses suffisantes et ne donnant jamais de choc.

Après avoir recherché dans nos observations la meilleure façon de conduire un traitement, nous estimons qu'il vaut mieux faire des injections quotidiennes et se comporter de la façon suivante :

Première série : 12 ampoules de 10 cc. de fumarate.
Repos de dix jours.

Deuxième série : 6 ampoules de 10 cc. et 6 ampoules
de 20 cc.

Repos de quinze jours.

Troisième série : 12 ampoules de 20 cc.

Chaque ampoule de 10 cc. renfermant 5 milligrammes de plomb métal, nous aurons injecté en soixante et un jours 27 centigrammes de plomb métal. Suivant l'état du malade, le traitement pourra être par la suite prolongé, et des séries de consolidation pourront être faites dans les années suivantes.

Le fumarate de plomb a son action la plus constante sur

l'état général et sur les douleurs : dès les premières injections, on note un retour très net des forces et du sommeil et une amélioration de l'état anémique. Les hémorragies sont diminuées et la tumeur, parfois, semble régresser.

Il n'y a pas à redouter d'intoxication saturnique avec l'emploi des doses faibles et en ne dépassant pas la dose maxima de 0,60 cg. de plomb métal : les légers signes d'intoxication observés dans deux cas se sont traduits par un liséré de Burton qui a disparu avec la suspension du traitement. Seules les lésions rénales graves constituent une contre-indication au traitement.

Le plomb étant une substance toxique de la cellule cancéreuse, il nous paraîtrait bon d'essayer après une intervention chirurgicale des injections intraveineuses de fumarate : l'organisme aurait ainsi une aide pour lutter contre les métastases qui pourraient ne se reproduire que longtemps après l'opération, peut-être jamais.

Ainsi entendu, le traitement par le fumarate de plomb donne des résultats appréciables dans les cas où il est indiqué, c'est-à-dire en association avec la thérapeutique anticancéreuse actuelle et chez les malades incurables. Sans dire, comme les Anglais, que le plomb est le médicament spécifique du cancer, nous pensons qu'il mérite d'être employé, que des recherches doivent être faites, car, comme l'a écrit Paul Strauss : « Nul n'est en droit de se désintéresser des efforts qui ont pour but de guérir ou de soulager les malades les plus déshérités entre tous, les victimes du cancer. »

VU : *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
G. CHAVANNAZ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 9 février 1932.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER,

BIBLIOGRAPHIE

- ANTONIOLI et G. VILLATA. — Ricerche sperimentali e cliniche sul preparato di plombo Denazi (cancer). *Arch. di farmacol. sper.*, 268, may 30, 1930.
- BANG. — Chemotherapy in experimental cancer. International Conference on cancer, Londres, 1928.
- BARLOW. — Lead therapy for malignant growths (*M. J. Australis* 2 : 915-916, déc. 28, 1929).
- BLAIR BELL (Williams). — The influence of lead on normal and abnormal cell. growth. *The Lancet*, Londres, 9 févr. 1924.
- On the treatment of malignant disease with lead. *The Lancet*, 13 mars 1926.
- Theory and practice in relation to the treatment of cancer with lead. *Brit. med. Jour.*, 1926, I, p. 687-690.
- The nature of malignant neoplasia and treatment of the disease with lead. *Brit. med. Journ.*, 1926, II, p. 919.
- Chemotherapy in malignant disease with special reference to lead. Internationale Conference on cancer, Londres, 1928.
- La nature des néoplasies malignes et le traitement du cancer par le plomb. *Bruxelles médical*, 1927, p. 646.
- The influence of saturnisme compounds on cell-grown with special reference to the treatment of malignant neoplasm. *Lancet*, 1922.
- BLAIR BELL. — L'état actuel de la thérapeutique par le plomb dans les tumeurs malignes. *The Brit. med. Journ.*, 9 mars 1929, n° 3557.
- BLAIR BELL, HENDRY ANNETT. — The specific action of lead on the chorion epithelium of the rabbit, contrasted with the

- action of copper thallium et thorium. *Journ. obst. and gynec. British.*, 1925, t. XXXII.
- BLAIR BELL, WILLIAMS et CUNNINGHAM. — The toxic effets of lead administered intravenously. *The Lancet*, 1925, t. II, p. 793.
- BLAIR BELL et PATERSON. — The effect of metallic ions on the growth of hyacinths. *Ann. applied. biol.*, 1926, XIII, p. 68.
- BISCHOFF et BLATERWICK. — Colloidal lead phosphate a substitute for colloidal metallic lead in cancer therapy. *Journ. pharm. and exp. therap.*, sept. 1927, p. 361.
- BISCHOFF, MAXWELL, EVANS, NUZUM. — Studies on the toxicity of various lead compouds given intravenous. *Journ. pharm. and exp. therap.*, 1928, XXXIV, p. 85.
- BORREL, DE COULON et BOEZ. — Action des différents métaux (spécialement du plomb) sur les tumeurs greffées des rats par l'ionothérapie. *Soc. biol.*, Paris, 1922, p. 1118.
- BROOKFIELD. — Blood changes occuring during the course of treatment of malignant disease by lead. *Journ. path. and bact.*, 1928, n° 31, p. 277.
- CARISI GUIDO. — I metalli colloïdali nella cura del cancro. *Il Poli-clinico*, Rome, 1922, p. 54.
- CASPARI (W.). — The tumour affinity of heavy metals. Internationale Conference on cancer, Londres, 1928.
- CHEVALIER. — La saturnothérapie dans les affections cancéreuses. Thèse de Lyon, 1930.
- COFMAN. — Les préparations à base de plomb dans le traitement du cancer. *Neoplasmes*, 9, 5-40, janv.-févr. 1930.
- COKE (Franck) et COOK (J. B.). — Notes on the use of lead colloïds in the treatment of cancer. *Brit. med. Journ.*, 1926, t. II, p. 934.
- CORAN et LEWIS. — Lecithin and cholesterol in relation to the physical nature of cell membranes. *Biochem. Journ.*, 1924, XVIII, p. 6.
- CUNNINGHAM. — The clinical effects of lead in the treatment of malignant disease. *Brit. med. Journ.*, London, 20 nov. 1926, p. 931.
- DALIMIER (R.). — Le traitement du cancer par le plomb. *Progrès médical*, 9 avril 1932.

- DENTICI. — Le plomb colloïdal dans le traitement des tumeurs malignes. *Tumori*, an. XV, s. II, t. III, fasc. 5, nov.-déc. 1929.
- DENTICI (S.), MORATTI (A.) et PATTARIN (P.). — Il piombo colloïdale nella cura dei tumori maligni. *Tumori*, 15 : 663-727, 1929.
- DILLING. — Some pharmacological effects of lead. *Brit. med. Journ.*, 1926, II, p. 924.
- The variable toxicity of colloidal lead preparation and their distribution in the tissues. International Conference on cancer, London, 1928.
- DILLING and OTHERS. — Influence of lead : on the germination of seeds; on the growth of plaice; on the germination of frogs spawn and on the growth of tadpoles. *Ann. app. biol.*, 1926, XIII, p. 68, 160.
- DUHAIL (P.). — Le plomb dans le traitement du cancer. *Progrès médical*, 19 nov. 1927, p. 1822-1827.
- Etat actuel de la question du traitement du cancer par le plomb. *Progrès médical*, n° 13, 28 mars 1931.
- DUROUX (E.). — Du rôle du plomb dans le traitement du cancer. *Progrès médical*, 9 févr. 1927.
- DUROUX. — Les cancers, 1923.
- De l'action locale favorable du plomb dans les cancers ulcérés. *Bulletin médical*, 1928, p. 413.
- Le traitement du cancer par le plomb est-il en progrès ? *Bulletin médical*, 14 nov. 1931.
- DUROUX et AGUETTANT (N.). — Les cancers et le plomb. *Presse médicale*, juillet 1924.
- EYQUARD. — Le plomb dans le traitement du cancer. *Gazette des hôpitaux de Bordeaux*, 20 mai 1928, et *Gazette des sciences médicales*, mai 1928.
- FECI. — Plomb et rayons X dans le traitement des tumeurs malignes. *Giornale di clinica medica*, sept. 1929.
- FITZWILLIAMS. — The treatment of carcinoma by lead colloïdo. *Brit. med. Journ.*, 1927, p. 758.
- FOUARD. — Sur une méthode électrique générale de préparation d'hydrosols organométalliques. Les colloïdes en biologie, clinique et thérapeutique. Mars 1927.

- FOURNIER. — Action du fumarate de plomb sur le cancer. XXI^e Congrès français de médecine, Liège, 27 sept. 1930.
- FOYEAU DE COURMELLES. — Les cancers et la physicochimie. *Courrier médical*, mars 1927.
- FRY (J. B.). — A note upon the pathological changes found in cases of carcinoma treated with colloïdal lead. International Conference on cancer, London, 1928.
- GALIEN. — De compositione medicamentorum secundum locos.
— De arte curandi ad glaucon.
- GARRIGUES. — Le plomb guérit-il le cancer ? *Savoir*, 23 déc. 1922.
- GIET. — Du traitement par le plomb des cancers épithéliaux. Thèse de Paris, juill. 1928.
- GIRARD (Pierre). — Action du nitrate de plomb sur le cancer de greffe. Soc. biol. Paris, 1923, p. 118.
— Le plomb et le cancer. *Progrès médical*, 19 nov. 1927, p. 1817.
- GLYN. — Observations on the histological changes found in cancerous tissues treated with colloïdal lead suspension. *Brit. med. Journ.*, 1926, t. II, p. 928.
- GOULARD. — Traité sur les effets des préparations de plomb, t. I.
- HARRISSON, MARTLAND, HANNAH HOFMAN. — The use of a stable colloïdal lead in the treatment of cancer. *The Journ. Amer. med. Assoc.*, n^o 42, 19 march 1927.
- HARVIER. — Le traitement des tumeurs malignes par le plomb. *Paris médical*, 16 déc. 1928, p. 459.
- HUME (Basie J.). — The lead treatment of cancer. International Conference on cancer, Londres, 1918.
- HYNN. — Abnormal cancer metastasis following lead treatment. *Brit. med. Journ.*, 1926, p. 224.
- JEANNENEY. — Notions générales sur le traitement médical du cancer. *Evol. therap. méd.-chirurg.*, oct. 1926.
- JONA. — Traitement du cancer inopérable par injections de préparations colloïdales de différents métaux. *Med. Journ. Austr. Sydney*, 10 nov. 1928.
- ICHOK (G.). — Le tétraéthyle de plomb. *Presse médicale*, 5 sept. 1928.
- KNOX. — The therapy of cancer. *Journ. Amer. med. Assoc.*, 1929, n^o 2, p. 106.

- KRAUSE. — Influence des composés organiques du plomb et de l'étain sur le cancer expérimental de la souris. *Journ. pharm. et chir.*, août 1929.
- LABORDE (Simone). — Le traitement du cancer par le plomb. *Sciences médicales prat.*, mai 1928.
- Le plomb dans le traitement du cancer. *Progrès médical*, 1929, p. 23.
- LAVEDAN. — Traitement des tumeurs malignes par le plomb d'après les travaux récents. *Paris médical*, 16 avril 1927, p. 377.
- Le traitement des tumeurs malignes par le plomb. *Paris médical*, 16 mars 1929.
- Les dangers du plomb. *Progrès médical*, 19 nov. 1927, p. 1828.
- LEMOINE. — Le traitement médical du cancer. *Gazette des praticiens*, 1^{er} février 1922.
- LERICHE. — Thérapeutique médicale du cancer. Conférence publiée par la *Vie médicale*, nos 28 août et 18 sept. 1925.
- LOEWY et LOISELEUR. — Traitement du cancer par l'oxyde de plomb colloïdal. *Bull. Ass. fr. pour l'ét. du cancer*, 1928, n° 8, p. 549.
- LORENZINI. — Sur la tolérance expérimentale du plomb colloïdal. *Soc. biol.*, 1928, p. 1576.
- LUMIÈRE (Auguste). — Le cancer maladie des cicatrices, 1929.
- Traitement médical du cancer. *Paris médical*, 27 avril 1927, p. 395.
- MORHARDT. — La chimiothérapie des tumeurs malignes. *Art médical*, 30 sept. 1928, n° 63.
- MARTLAND, SOCHOCKY et HOFFMANN. — The use of the stalle colloïdal lead in the treatment of cancer. *Journ. Amer. med. Assoc.*, 19 mars 1927, n° 12, p. 941.
- MOTTRAM. — Observations on the combined action of colloïdal lead and radiation on tumours. *Brit. med. Journ.*, 1918, p. 132.
- OLDHAM. — A case of sarcoma of the cheek treated by operation and injections of colloïdal lead. *The Lancet*, Londres, 1928, p. 28.
- OSTERBERG, HORTON, BARGEN, RANKIN. — Lead treatment for inope-

- rable carcinoma. *Mays clinical*, 7-231-237, 20 avril 1932.
- PAGNIEZ (P.). — Le traitement du cancer par le plomb. *Presse médicale*, 9 avril 1927, p. 181.
- PETTI, T. (R. T.). — Use of intravenous lead in treatment of cancer. *Arch. physical, therapy*, 10-237-532, déc. 1929.
- PFÄHLER et WIDMANN. — Value of intravenous injections of dextrose. *Journ. Amer. med. Assoc.*, 1927, n° 89, p. 1492.
- POZZI et SHIVO. — Sur un nouveau produit à base de plomb colloïdal pour le traitement du cancer. *Bull. méd. hôp. Bucarest*, janv. 1930.
- REDING et SLOTTE. — L'action des ions métalliques sur les néoplasies. *Bull. Acad. roy. de Belgique*, Bruxelles, avril 1924.
- ROFFO et CALCAGNO. — El plomo en el tratamiento del cancer. *La Prensa medica Argentina*, n° 22, 10 de enero de 1929, p. 941.
- El plomo en el tratamiento del cancer. *La Prensa medica Argentina*, n° 23, Buenos-Aires, 20 de enero, 1929.
- El plomo en el tratamiento del cancer. *La Prensa medica Argentina*, n° 24, 30 de enero de 1929, p. 1050.
- El plomo en el tratamiento del cancer. *La Prensa medica Argentina*, n° 25, 10 de febrero de 1929, p. 1099; n° 26, febrero de 1929, p. 1180; n° 28, marzo de 1929, p. 1225; n° 29, 20 de marzo de 1929, p. 1263; n° 30, 30 de marzo de 1929, p. 1317; n° 31, 10 de abril 1929, p. 1354; n° 32, 20 de abril de 1929, p. 1425.
- ROGER, WIDAL, TEISSIER. — Nouveau traité de médecine. *Le Cancer*, 1929.
- ROMANIELLO. — Contributo sperimentale alla conoscenza della distribuzione del piombo colloïdale nell'organismo e delle vie di sua chiminazione e contributo clinico al valore di questo metallo nella cura del cancro. *Acc. de Siena*, 6, p. 95, nov. 1931.
- ROUSSY. — La conférence internationale du cancer de Londres (16-18 juillet 1928). *Presse médicale*, 8 sept. 1928.
- Les théories récentes sur l'origine du cancer. *La Clinique*, oct. 1928.

- SIMPSON. — Experiences of lead treatment of cancer. International Conference on cancer, Londres, 1928.
- SLOSSE et REDING. — Technique de l'administration des ions dans les néoplasies. *Bruxelles médical*, 1925.
- SOILAND, COSTLOW, MARTLAND. — The metallic colloïds in the treatment of cancer. *Radiology*, 1927, VIII, p. 469.
- Experiences in treatment of cancer with colloïdal lead. *California and West. med.*, 1928, n° 28, p. 198.
- Colloïdal lead combined with X rays and radium in treatment of cancer. *Journ. Amer. med. Assoc.*, 1929, p. 106, n° 2.
- STANLEY WYARD. — Traitement du cancer par le plomb colloïdal. *Brit. med. Journ.*, 1928, p. 838.
- STONE et CRAVER. — The colloïdal lead treatment of malignant disease. *Ann. surgery Philadelphie*, 1927, p. 347.
- TATNOW (M.). — *Monatschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie*, nov. 1928, p. 243.
- TAPIA (Fernandez). — A proposito del metodo de Blair Bell en el tratamiento del cancer por la sales de plomo. *Cordoba medica*, n° 20, oct. 1928, p. 103.
- THOMAS. — La chimiothérapie du cancer. *Le Néoplasme*, 1924, III, p. 108.
- THOMSON. — The results of lead treatment at the general hospital Birmingham. International Conference on cancer, Londres, 1928.
- TILMANT. — Le traitement du cancer par le plomb. *Presse médicale*, 3 déc. 1927.
- Le traitement du cancer par le plomb. *Phare médical*, août 1927.
- TODD. — Recherche sur la chimiothérapie du cancer.
- ULMANN. — Combinaison du plomb colloïdal et des irradiations dans la thérapeutique anticancéreuse. *Journ. Amer. med. Assoc.*, 8 oct. 1927, p. 1218.
- L'emploi du plomb colloïdal dans le traitement du cancer d'après la méthode de Blair Bell. *Radiologie*, Chicago, 1927, p. 461.

- Lead treatment of cancer. *Surg. gynec. obst.*, Chicago, 1928, p. 119.
- Colloïdal lead and irradiation in the treatment of cancer. *Journ. Amer. med. Assoc.*, 1929, p. 18.
- VIGNERON. — Traité de chimie physique.
- VIGNES. — Influence de l'intoxication saturnine sur la gestation. *Progrès médical*, 19 nov. 1927, p. 1818.
- WANG, WATSON et CURRAN. — Intravenous administration of lead acetate in malignancy. *China medical*, avril 1930.
- WATERMAN. — Sur quelques expériences thérapeutiques basées sur la théorie colloïdale du cancer. Soc. biol. Paris, 1923, p. 818.
- L'action de quelques composés du plomb sur le sarcome de Rous. *Compte rendu Soc. biol. Paris*, 1926, p. 724.
- WATERS, COLSTON et GAY. — Colloïdal lead with high voltage Roentgenotherapy in malignant disease. *Journ. med. Assoc.*, 5 janv. 1929, p. 14.
- CARTER WOOD (F.). — The treatment of cancer with lead. *Lancet*, London, 20 fév. 1926, p. 414.
- Use of colloïdal lead in the treatment of cancer. *Journ. Amer. med. Assoc.*, n° 10, 4 sept. 1926, p. 717.
- The action of colloïdal lead on animal tumours. *Brit. med. Journ.*, Londres, 20 nov. 1926, p. 928.
- The effects of lead on transplanted tumours. International Conference on cancer, Londres, 1928.
- Effets de l'association des irradiations et du plomb dans la thérapeutique anticancéreuse. *Journ. Amer. med. Assoc.*, 8 oct. 1927.
- WYARD. — The results of lead treatment at St. Bartholomew's Hospital London. International conference on cancer, Londres, 1928.
- X... — Du rôle du plomb dans le cancer. *Sciences médicales pratiques*, juill. 1928, p. 262.
- *Progrès médical* du 8 avril 1932.

